

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Kovačević

**Učestalost, etiologija i liječenje hipertireoze
u djece i adolescenata u Klinici za pedijatriju
KBC Zagreb od 2001. do 2016. godine**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

GB – Gravesova bolest

TSH – tireotropni hormon (*engl. thyroid-stimulating hormone*)

TSA – stimulirajuća autoprotutijela za TSH receptor (*engl. TSH receptor stimulating antibodies*)

HB – Hashimotova bolest

SAT – subakutni tiroiditis

AIT – amiodaronom uzrokovana tirotoksikoza (*engl. amiodarone-induced thyrotoxicosis*)

AIH – amiodaronom uzrokovana hipotireoza (*engl. amiodarone-induced hypothyroidism*)

ft3 – slobodni T3 (*engl. free T3*)

ft4 – slobodni T4 (*engl. free T4*)

TSI – TSH stimulirajući imunoglobulin (*engl. thyroid stimulating immunoglobulin*)

TRAb – autoprotutijela koja se vežu na TSH receptor (*engl. TSH receptor antibody*)

TPO – tiroidna peroksidaza

PTU – propiltiouracil

MMI – metimazol

RAI – terapija radioaktivnim jodom (*engl. radioactive iodine ablation*)

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela

NIS – simporter natrija i jodida

TA – toksični adenom

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Etiologija	1
1.2. Incidencija.....	3
1.3. Klinička slika	4
1.4. Dijagnostika hipertireoze	5
1.5. Liječenje	6
2. CILJEVI RADA	12
2.1. Opći ciljevi rada	12
2.2. Specifični ciljevi rada	12
3. MATERIJALI I METODE	13
4. REZULTATI.....	14
4.1. Etiologija	14
4.2. Osobitosti bolesnika	15
4.3. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s hipertireozom po godinama ..	17
4.4. Simptomi i klinički znakovi hipertireoze u djece i adolescenata	18
4.5. Terapija.....	20
4.6. Relapsi i remisije	22
4.7. Titar TRAb	23

4.8.	Volumen štitnjače	24
4.9.	Tjelesna visina	24
4.10.	Indeks tjelesne mase (ITM)	25
4.11.	Pridružene autoimune bolesti i genetski poremećaji	26
4.12.	Geografska raspodjela bolesnika po županijama	27
4.13.	Obiteljska anamneza	28
5.	RASPRAVA	29
6.	ZAKLJUČAK	40
7.	ZAHVALE	41
8.	POPIS LITERATURE	42
9.	ŽIVOTOPIS	48

SAŽETAK

„Učestalost, etiologija i liječenje hipertireoze u djece i adolescenata u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb od 2001. do 2016. godine“

Ana Kovačević

Cilj ovog retrospektivnog deskriptivnog istraživanja bio je ispitati učestalost pojedinih uzroka hipertireoze te načine i uspješnost liječenja hipertireoze u skupine bolesnika liječenih u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 1. siječnja 2001. godine do 31. prosinca 2016. godine. Ispitivanu skupinu činilo je 78 bolesnika, od toga 56 djevojčica i 22 dječaka ($\text{♀}:\text{♂} = 2,5:1$) u dobi od 5 do 22 godine. U najvećeg broja bolesnika, njih 71, hipertireoza je bila uzrokovana Gravesovom bolešću. U preostalih bolesnika uzroci hipertireoze su bili toksični adenom, autoimuna bolest štitnjače s izmjenjujućom pojavom („switching“-om) stimulirajućih i blokirajućih autoantitijela i amiodaronska hipertireoza tip II. Najveća učestalost hipertireoze utvrđena je u djevojčica u dobnoj skupini od 10-14 godina. Svi bolesnici oboljeli od Gravesove bolesti inicijalno su liječeni medikamentozno. U 16/43 (37%) bolesnika remisija je postignuta nakon inicijalne medikamentozne terapije prosječnog trajanja 35,6 mjeseci (raspon od 2–90 mjeseci). Relaps nakon medikamentozne terapije javio se u 27/43 (63%) bolesnika nakon čega je 13/43 (30%) bolesnika s višestrukim relapsima upućeno na operativni zahvat, u 2/43 (5%) bolesnika primijenjena je terapija radioaktivnim jodom, a u 12/43 (28%) bolesnika nastavljena je medikamentozna terapija. Rezultati naše studije slični su rezultatima u ostalim europskim zemljama u kojima je medikamentozna terapija također prvi izbor u liječenju Gravesove bolesti. Međutim, za razliku od SAD-a te drugih zemalja u kojima je metoda izbora RAI, vodeći modalitet liječenja Gravesove bolesti u bolesnika u kojih nije uspostavljena medikamentozna remisija u našoj ustanovi je totalna tiroidektomija. U 17 bolesnika uz hipertireozu nađene su i pridružene autoimune bolesti i genetski poremećaji: vitiligo, šećerna bolest tip 1, Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom, sistemski eritematozni lupus, Downov i DiGeorgov sindrom.

Ključne riječi: hipertireoza, Gravesova bolest, metimazol, tiroidektomija

SUMMARY

“Frequency, etiology and treatment of hyperthyroidism in children and adolescents at the Department of Pediatrics of the UHC Zagreb from 2001 to 2016”

Ana Kovačević

The aim of this retrospective descriptive study was to investigate the etiology, frequency, and treatment modalities in pediatric patients with hyperthyroidism treated in the University Hospital Centre Zagreb at the Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes in the period from January 2001 to December 2016. The study included 78 patients, comprising 56 girls and 22 boys (♀:♂ = 2,5:1) aged 5 to 22 years. The most common cause of hyperthyroidism was Graves' disease, which was diagnosed in 71 patients. Other causes of hyperthyroidism were toxic adenoma, autoimmune thyroid disease with switching stimulating and blocking autoantibodies, and amiodarone-induced thyrotoxicosis type II. An incidence peak was noticed in girls aged 10-14 years, which corresponds to the results of similar studies in other European countries. All patients with Graves' disease were initially treated with antithyroid drugs. Among them, 16/43 (37%) achieved remission after using antithyroid drugs. Relapse after initial therapy with antithyroid drugs was reported in 27/43 (63%) patients. Radioiodine therapy was used in 2/43 (5%) patients with Graves' disease, whereas 13/43 (30%) patients underwent surgical operation. The results of our study correspond to results in other European countries, where antithyroid drugs are also initial treatment option. However, there is a significant difference in the choice of the ultimate modality of Graves' disease treatment. Our results demonstrate preference of surgery over RAI which is increasingly opted for in other European and world countries. The presence of other autoimmune and genetic diseases was noticed in 17 patients with hyperthyroidism, such as vitiligo, type 1 diabetes mellitus, Wolff-Parkinson-White syndrome, systemic erythematous lupus, Down's syndrome and DiGeorge syndrome.

Keywords: hyperthyroidism, Graves' disease, methimazole, thyroidectomy

1. UVOD

Hipertireoza je stanje povišene koncentracije hormona štitnjače u serumu (tiroksina, T4 i trijodtironina, T3) uslijed njihove pojačane sinteze i sekrecije u štitnoj žlijezdi. Za razliku od hipertireoze, pojam „tirotoksikoza“ označava hipermetaboličko kliničko stanje koje uz hiperprodukciju hormona u štitnoj žlijezdi obuhvaća i ostale uzroke koji dovode do povećane razine tiroidnih hormona u krvi, a prikazani su u Tablici 1. (1).

1.1. Etiologija

Tablica 1. Uzroci tirotoksikoze u djece (Prema: Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(Suppl 1):50-6.)

Gravesova bolest
Autoimuna neonatalna hipertireoza
Tiroiditisi (upalne bolesti) <ul style="list-style-type: none">• subakutni tiroiditis• kronični limfocitni tiroiditis (Hashimotova bolest)
Egzogeni uzroci <ul style="list-style-type: none">• hipertireoza uzrokovana jodom (jod, amiodaron, uporaba kontrasta)• egzogena primjena hormona štitnjače
Funkcionalni noduli <ul style="list-style-type: none">• toksični adenomi štitnjače• karcinomi štitnjače
Kongenitalna mutacija gena za TSH receptor
Neosjetljivost hipofize na hormone štitnjače
Tumori hipofize koji luče TSH

U više od 95% djece hipertireoza je posljedica Gravesove bolesti (GB) ili Basedowljeve bolesti, autoimunog poremećaja kojeg karakterizira difuzna hiperplazija štitne žlijezde (2). Točan uzrok bolesti je nepoznat, ali provedena istraživanja ističu važnost nasljeđa (poligensko nasljeđivanje), okolišnih faktora i imunološkog sustava. Češće se javlja u genetski predodređenih pojedinaca koji su nosioci antigena HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQA1, te polimorfizma gena CTLA4 na kromosomu 2q33 i gena PTPN22 na kromosomu 1p13 (2, 3). Istraživanjem o utjecaju genskih faktora na razvoj GB provedenim na dvije kohortne skupine blizanaca (jedna kohortna skupina je obuhvatila 2338 parova blizanaca rođenih u razdoblju od 1870. do 1920. godine, a druga je obuhvatila 6628 parova blizanaca rođenih u razdoblju od 1953. do 1976. godine), utvrđeno je kako je nasljedna sklonost odgovorna za 79% rizika obolijevanja od GB, dok su za preostalih 21% odgovorni razni čimbenici okoline (4).

U patogenezi GB kao autoimune bolesti ističe se uloga stimulirajućih autoprotutijela (engl. *TSH receptor stimulating antibodies* – TSA) koja se natječu s tireotropnim hormonom (engl. *thyroid-stimulating hormone* – TSH) za vezno mjesto na receptoru za TSH. Vezanjem za TSH receptor potiče se stvaranje adenil-ciklaze i cikličkog adenozin monofosfata što rezultira rastom folikularnih stanica, povećanjem vaskularizacije te pretjeranom sintezom i izlučivanjem hormona štitnjače koji djeluju na svaki organski sustav povećavajući termogenezu i bazalni metabolizam (5).

Kronični limfocitni tiroiditis ili Hashimotova bolest (HB) i subakutni tiroiditis (SAT) uzrokuju povišene razine hormona štitnjače u serumu uslijed upale tkiva štitnjače i posljedičnog otpuštanja hormona u cirkulaciju.

Adenomi štitnjače rijetka su pojava u djece i adolescenata u područjima u kojima prevladava dovoljna konzumacija joda (2). Javljaju se s učestalošću od 0.05-1.8% što je znatno rjeđe nego kod odraslih kod kojih su nakon šestog desetljeća života nađeni adenomi štitnjače u 50% populacije (2). U slučaju da je nalaz čvora praćen pojačanim otpuštanjem hormona iz štitne žlijezde, radi se o toksičnom adenomu (2). Premda rjeđi, u djece su adenomi štitnjače skloniji malignoj alteraciji nego u odraslih tako da bi svaki fiksiran čvor čvrste konzistencije koji je bezbolan na palpaciju i pokazuje tendenciju rasta trebao pobuditi sumnju na malignost (2).

Najčešći karcinom štitnjače u dječjoj dobi je papilarni karcinom, a mogućnost za postojanje medularnog karcinoma štitnjače trebalo bi razmotriti u slučaju pozitivne obiteljske anamneze (2).

Tirotoksikoza može biti posljedica egzogene primjene lijekova i preparata koji sadrže jod. Tako primjerice 15-20% bolesnika koji su na terapiji amiodaronom razviju ili tirotoksikozu (*engl. amiodarone-induced thyrotoxicosis* = AIT) ili hipotireozu (*engl. amiodarone-induced hypothyroidism*=AIH) (58). Dva su tipa AIT: AIT 1 koji nastaje kod bolesnika s nodularnom strumom ili latentnom GB i AIT 2 koji izaziva destruktivni tiroiditis u dotad zdravoj štitnoj žlijezdi (58).

Ostali, rjeđi uzroci tirotoksikoze su kongenitalna mutacija gena za TSH receptor te neprimjerena sekrecija TSH koja može biti posljedica tumora hipofize koji luče TSH ili neosjetljivosti hipofize na hormone štitnjače (3).

1.2. Incidencija

Učestalost GB u odraslih bolesnika je 0.5 oboljelih na 1000 osoba godišnje (50/100 000) (11). U djece i adolescenata GB se značajno rjeđe javlja nego u odrasloj dobi tako da svega 1-5% oboljelih od GB čini pedijatrijska populacija (3). Incidencija Gravesove bolesti u pedijatrijskih bolesnika u Europi kreće se od 0.9-2.7/100 000 osoba-godina (6-8, 10). Viša incidencija od europske zabilježena je u Hong-Kongu i iznosila je 6.5/100 000 osoba-godina, a pripisuje se utjecaju okolišnih faktora koji trebaju biti dodatno istraženi (9). U svim je zemljama u posljednjem desetljeću uočen porast incidencije hipertireoze u odnosu na istraživanja provedena 80-ih godina prošlog stoljeća (6-8, 10). Incidencija hipertireoze rasla je proporcionalno dobi djece, a najveća učestalost zabilježena je u dobi od 10-14 godina (6-10). Djevojčice obolijevaju češće od dječaka, a omjer oboljelih djevojčica i dječaka posebno raste u adolescentnoj dobi kada je incidencija hipertireoze u djevojčica 4-5 puta viša (6-10).

Gravesova bolest češće se javlja u djece s drugim autoimunim bolestima ili njima pridruženim stanjima kao što su šećerna bolest tipa 1, vitiligo, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis, mijastenija gravis, Turnerov sindrom, Downov sindrom, Di Georgeov sindrom, kao i u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom na autoimune bolesti štitnjače (19, 37, 49).

1.3. Klinička slika

Tipičnu kliničku sliku kod bolesnika s hipertireozom čine: palpitacije, tahikardija, hipertenzija, tremor, umor, znojenje, teško podnošenje topline, povećan motilitet crijeva, proljev, gubitak tjelesne težine, pojačan apetit, porast tjelesne težine, ubrzan rast uz ubrzano koštano dozrijevanje, emocionalna labilnost, popuštanje u školi i smetnje koncentracije (14, 16). Pojedini autori navode kako su simptomi hipertireoze u djece i osoba mlađe životne dobi većeg intenziteta nego u starijih bolesnika (15). Premda se nekad smatralo da hipertireoza u velikom postotku uzrokuje poremećaje menstrualnog ciklusa (oligomenoreju, amenoreju, hipomenoreju, hipermenoreju ili nepravilne menstrualne cikluse), novija istraživanja pokazuju kako nema značajne razlike u učestalosti menstrualnih poremećaja u bolesnica s hipertireozom u odnosu na kontrolnu skupinu (17). Ipak, uočena je veća učestalost poremećaja menstrualnog ciklusa u težih oblika hipertireoze u odnosu na subklinički oblik (17). Kao i kod odraslih, tako je i u djece s hipertireozom uočeno smanjenje koštane mase (više kortikalne nego trabekularne kosti) uz porast vrijednosti osteokalcina, no promjene su reverzibilne i regresiraju nakon uvođenja tireostatika (18). Očne manifestacije Gravesove bolesti u djece blaže su nego u odraslih i manifestiraju se kao proptiza, retrakcija vjeđa, široki palpebralni otvor, zahvaćenost rožnice, očnih mišića i okolnog mekog tkiva, a teže posljedice poput poremećaja vida i oštećenja optičkog živca gotovo da i ne nalazimo (19). Pravi egzoftalmus rijetka je pojava u djece (14). Intenzitet simptoma kod bolesnika s hipertireozom različit je ovisno o težini stanja i manje je izražen u bolesnika sa subkliničkim oblikom hipertireoze.

Kod bolesnika s disfagijom, promuklosti i cervikalnom adenopatijom u kojih je nađen čvor u štitnjači, čvrste konzistencije i bezbolan na palpaciju, treba posumnjati na postojanje karcinoma, osobito ukoliko se isti progresivno povećava (2).

1.4. Dijagnostika hipertireoze

Tipični laboratorijski nalazi u bolesnika s kliničkom hipertireozom su povišene koncentracije T3, slobodnog trijodtironina (*engl. free T3 - fT3*), T4, slobodnog tiroksina (*engl. free T4 - fT4*) u serumu, te suprimirana (niska ili nemjerljivo niska) koncentracija TSH u serumu ($TSH < 0.01 \text{ mU/L}$) (1). Mjerenje koncentracije TSH u serumu ima najveću osjetljivost i specifičnost u usporedbi sa svim ostalim laboratorijskim testovima koje koristimo u dijagnostici bolesti štitnjače te se koristi u početnom probiru pri sumnji na disfunkciju štitne žlijezde. Blaži oblik hipertireoze, subkliničku hipertireozu, karakteriziraju niske ili nemjerljive razine TSH u serumu, dok su koncentracije T3 i T4 u granicama normale (1). „T3-tirotoksikoza“ je stanje u kojem su koncentracije T4 i fT4 u serumu u granicama normale, razine T3 mogu biti povećane, a TSH je nizak ili nemjerljiv (1). Navedeni nalazi mogu upućivati na najraniji stadij hipertireoze uzrokovane GB ili toksičnim adenomom (1). U slučaju niskih koncentracija TSH, T3, T4, a povišene razine reverznog trijodtironina (rT3) i slobodnog T4 moramo isključiti postojanje kroničnih ili akutnih bolesti nekog drugog organskog sustava (1). Eutiroidni sindrom (*engl. euthyroid sick syndrome*) nastaje kao posljedica teških bolesti raznih organskih sustava (sepsa, infarkt, maligne bolesti), opsežnih kirurških zahvata i primjene glukokortikoida ili dopamina (1). Ukoliko koncentracija TSH nije suprimirana unatoč visokim koncentracijama T3 i T4, potrebno je isključiti postojanje tumora hipofize koji luči TSH ili neosjetljivost receptora na hormone štitnjače (1).

Dijagnoza GB u većine se bolesnika postavlja na osnovu kliničke slike i karakterističnih laboratorijskih nalaza. U svrhu utvrđivanja etiologije hipertireoze određuju se razine TSI/TRAb. U bolesnika s GB titar TSH stimulirajućeg imunoglobulina (*eng. thyroid stimulating immunoglobulin – TSI*) ima vrijednost $>125\text{--}140\%$ bazalne aktivnosti (12).

Kada postoje dvojbe oko kliničke dijagnoze pozitivan titar autoprotutijela koja se kompetitivno vežu na TSH receptor (*engl. TSH receptor antibody - TRAb*) potvrđuje dijagnozu GB pri čemu korištenje eseja treće generacije ima osjetljivost i specifičnost 97-99% (13).

1.5. Liječenje

Postoje tri modaliteta liječenja hipertireoze: medikamentozno, terapijom radioaktivnim jodom (RAI) i operacijom. Inicijalno liječenje u djece i adolescenata provodi se primjenom tireostatika (metimazol i propiltiouracil) koji inhibiraju sintezu hormona štitnjače interferirajući s jodifikacijom tireoglobulina posredovanom tiroidnom peroksidazom (TPO) (3). Propiltiouracil (PTU) dodatno djeluje i mehanizmom inhibicije dejodinaze tipa 1 koja potiče konverziju T4 u T3 (3).

Lijek izbora za medikamentozno liječenje hipertireoze u dječjoj dobi je metimazol (MMI) (1,3). Najčešće se provodi titracijski pristup doziranja medikamentozne terapije pri čemu se doza titrira sve do postizanja eutiroidnog stanja. MMI se primjenjuje u dozi 0.5-1 mg/kg/dan, uz maksimalnu dozu od 30 mg na dan (14). Dozirati se može i ovisno o dobi kao što je prikazano u Tablici 2. (21).

Tablica 2. Doziranje metimazola ovisno o dobi (Prema: Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: Management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol.*2014; (1):10.)

Dobna skupina	Doza/dan
Dojenčad	1.25 mg
Djeca 1-5 godina	2.5-5 mg
Djeca 5-10 godina	5-10 mg
Djeca 10-18 godina	10-20 mg

Drugi način doziranja medikamentozne terapije je po principu „*block and replace*“ (blokiranje i zamjena) pri čemu se visoke doze antitireoidnih lijekova kombiniraju s levotiroksinom (55). Navedeni terapijski pristup ne smatra se opravdanim jer se njima ne postiže veća učestalost remisije u odnosu na titracijski pristup, a zbog primjene većih doza antitireoidnih lijekova može imati štetne nuspojave (1,25). Također, zbog potrebe za istovremenim uzimanjem više lijekova smanjuje se suradljivost bolesnika što dovodi do relapsa (55). Prednost MMI je dulji poluvijek života zbog čega se može dati u jednoj dozi, za razliku od PTU koji se daje u tri doze. Unatoč tome što je MMI lijek izbora za GB, i on ima brojne nuspojave koje se prema nekim istraživanjima javljaju u 20% bolesnika pri nižoj dozi (<0.7 mg/kg/dan) i u 50% bolesnika pri višoj dozi (>0.7 mg/kg/dan) (23). Nuspojave uz terapiju metimazolom obično nastaju tijekom prvih šest mjeseci primjene, premda su zabilježeni slučajevi kad su se nuspojave pojavile tek nakon 11.4 godine primjene (23). Među češće nuspojave ubrajamo svrbež i osip (4–6%), a rjeđe se javljaju artralgijska (1–5%), gastrointestinalni simptomi (1–5%), mialgija (5%), artritis (1–2%), neutropenija (0.1–0.5%) i hepatotoksičnost (1%). Iznimno rijetko je zabilježena pojava Stevens-Johnsonovog sindroma (3%) (20,24).

Nuspojave se uz medikamentoznu terapiju češće javljaju u bolesnika predškolske dobi (71%), nego u bolesnika u pubertetu (28%) ili nakon puberteta (25%) (27). Prema novijim smjernicama izdanim od strane American Thyroid Association-a iz 2016. godine, uzimanje PTU se ne preporučuje zbog rijetkog, ali izrazito opasnog hepatotoksičnog učinka i mogućnosti razvoja fulminantnog hepatitisa (1). Njegovo korištenje opravdano je u slučaju tirotoksične krize, jake nuspojave na MMI ili potrebe za postizanjem eutiroidnog stanja prilikom pripreme za RAI ili tiroidektomiju (1). U tim slučajevima, preporuča se da terapija s PTU traje čim kraće, a ukoliko se pojavi svrbež, žutica, umor, anoreksija, abdominalni bolovi, svijetla stolica ili tamni urin, nužno je odmah prekinuti uzimanje lijeka (21). Prema podacima iz razdoblja 1990.-2007., hepatotoksičnost je bila toliko učestala da je u prosjeku 1/2000 djece na terapiji PTU-om zahtijevalo transplantaciju uslijed zatajenja jetre uzrokovanog nuspojavama tog lijeka (22). PTU može izazvati i povećano stvaranje antineutrofilnih citoplazmatskih antitijela (ANCA) s posljedičnom pojavom ANCA pozitivnog vaskulitisa, ANCA pozitivnog glomerulonefritisa, povišenu sedimentaciju eritrocita i proteinuriju. (23). Oba lijeka (i MMI i PTU) mogu uzrokovati agranulocitozu s učestalošću od oko 0,3% (20).

Agranulocitoza je rijetka, ali opasna nuspojava i obično se razvija u prva 3 mjeseca od početka primjene lijekova (20). Rizik za pojavu agranulocitoze veći je kod primjene PTU neovisno o dozi u usporedbi s primjenom niskih doza MMI (1). Ukoliko se osoba koja prima MMI ili PTU osjeća bolesno, postane febrilna ili razvija faringitis, nužno je odmah odrediti broj bijelih krvnih stanica. U slučaju razvoja agranulocitoze terapija tireostaticima se prekida (1, 20). Tijekom prva 2-4 mjeseca od početka terapije nužno je pratiti funkciju štitnjače kontrolom razine tiroidnih hormona svakih 3-6 tjedana do postizanja eutiroidnog stanja (14). Nakon normalizacije koncentracija T3 i T4 postupno se može smanjivati doza MMI za 30-50% (14). Koncentracije TSH mogu dugo vremena ostati suprimirane pa nisu dobar pokazatelj postizanja eutiroidnog stanja (14). Nakon 1-2 godine kontinuirane terapije remisija se postiže u oko 20-30% pedijatrijskih bolesnika, što je znatno niže nego u odraslih kod kojih je učestalost remisije nakon jednakog trajanja terapije 40-50% (26, 27, 45). Postotak remisije ovisi i o dobi djece - rezultati studije koju su proveli Shulman i sur. ukazuju kako je remisija zabilježena u 17% djece predpubertetske dobi nakon 6 godina primjene medikamentozne terapije i 30% djece pubertetske dobi koja su medikamentoznu terapiju primala dvostruko kraće (50).

U studiji koju su proveli Lazar i sur. postotak remisije nakon medikamentozne terapije u djece predpubertetske, pubertetske i postpubertetske dobi nije se razlikovao, ali je vrijeme potrebno za postizanje remisije u djece predpubertetske dobi bilo znatno dulje (27). U slučaju perzistiranja hipertireoze može se razmotriti nastavak medikamentozne terapije ili se može razmotriti liječenje radioaktivnim jodom ili operacijom. Leger i sur. su praćenjem kohorte pedijatrijskih bolesnika s hipertireozom pokazali da se produljenjem medikamentozne terapije postiže remisija u većeg broja bolesnika i to: 20% (13-26%), 37% (29-45%), 45% (35-54%), i 49% (40-57%) nakon 4, 6, 8, i 10 godina trajanja medikamentozne terapije (28). Stoga dio endokrinologa smatra kako bi medikamentoznu terapiju trebalo provoditi kontinuirano tijekom duljeg razdoblja sve dok bolesnik ima dobar odgovor na nju i dokle god nema štetnih učinaka kako bi se odluka o tiroidektomiji ili RAI mogla donijeti što kasnije. Čimbenici koji nepovoljno djeluju na dostizanje remisije su mlađa životna dob, veća guša, viši titar TRAb, niži indeks tjelesne mase, bolesnici koji nisu bijele rase i nesavjesno uzimanje antitireoidne terapije (14, 28).

Osim kao primarna terapija hipertireoze, MMI i PTU mogu se koristiti i u pripremi bolesnika za RAI ili tiroidektomiju radi postizanja eutiroidnog stanja prije zahvata. U istu svrhu mogu se koristiti i jodidi, a njihov učinak temelji se na Wolff- Chaikoffovljevom efektu pri čemu akutno opterećenje visokim koncentracijama joda zaustavlja ulazak joda u stanicu putem simportera natrija i jodida (NIS) na bazolateralnoj membrani folikularne stanice (51). Posljedično tome, privremeno dolazi do prestanka organifikacije joda u štitnjači čime se zaustavlja sinteza hormona štitnjače unutar folikula i njihovo oslobađanje u krvotok (51). Smanjenjem aktivnosti štitnjače smanjuje se njena veličina i opskrba krvlju zbog čega je moguće jodide davati bolesnicima nekoliko tjedana prije tiroidektomije kako bi se smanjio opseg kirurškog zahvata i intenzitet krvarenja (52). I dok u ljudi s normalnom funkcijom štitnjače Wolff- Chaikoffovljev efekt potraje kratko (otprilike dva dana), u osoba s autoimunim bolestima štitnjače blokada sinteze hormona štitnjače može trajati i nekoliko tjedana nakon čega slijedi "fenomen bijega" i nastavak normalne organifikacije joda i sinteze tiroidnih hormona (53).

RAI i tiroidektomiju smatramo konačnim metodama liječenja Gravesove bolesti koje se primjenjuju ukoliko bolesnik nije postigao remisiju pomoću lijekova, ukoliko je na iste razvio teške nuspojave ili ako nije dovoljno suradljiv u uzimanju propisane terapije (1). RAI je terapija izbora u ustanovama koje nemaju dostupnog kirurga specijaliziranog za operacije štitnjače u pedijatrijskoj populaciji (kirurg koji obavlja više od 30 operacija štitnjače u djece godišnje) (21). Kako bi se izbjegla potreba za ponavljajućim postupcima, doza zračenja obično je $>150 \mu\text{Ci/g}$ tkiva, a za postizanje eutiroidnog stanja potrebno je 6-12 tjedana (21). Primjenu MMI trebalo bi prekinuti tri do pet dana prije provođenja RAI (21). Budući da se kao nuspojava RAI može javiti tranzitorna hipertireoza, u slučaju pojave simptoma bolesnike bi trebalo liječiti beta-blokatorima (propranololom) (21). Ukoliko se nakon šest mjeseci ne postigne eutiroidno stanje, provodi se liječenje drugom dozom radioaktivnog joda nakon čega učestalost remisije iznosi gotovo 100% (29). RAI se ne preporuča bolesnicima mlađima od 5 godina, onima čija je masa štitnjače $>80\text{g}$ te bolesnicima s izraženim egzoftalmusom (1). Štitne žlijezde veće mase zahtijevaju veću dozu radioaktivnog joda, a primijećeno je kako tkivo štitnjače u djece daje bolji odgovor na terapiju radioaktivnim jodom nego što je zabilježeno u odraslih (21).

U za sada provedenim studijama u kojima su bolesnici praćeni kroz 30 godina, nakon primjene RAI nije zabilježena povećana učestalost tumora štitnjače i leukemija niti veća učestalost kongenitalnih malformacija ili infertiliteta (30). Pogoršanje oftalmopatije nakon primjene RAI uočeno je u 3% djece, a kao nuspojava RAI zabilježena je i pojava tiroidne oluje s učestalošću od 0.1-3 na 100 000 (21, 27). Trenutne smjernice ne savjetuju primjenu RAI u djece mlađe od 5 godina, a za djecu od 5-10 godina trebalo bi primijeniti dozu zračenja <10mCi (<370MBq) (1).

Kao druga metoda konačnog liječenja hipertireoze primjenjuje se tiroidektomija, koja je u dječjoj dobi uglavnom totalna, zbog manjeg rizika relapsa bolesti (1,33,34). Tiroidektomija se provodi u slučajevima izostanka postizanja remisije primjenom medikamentozne terapije, postojanje kontraindikacija za RAI, u pedijatrijskoj populaciji, kod velike strume ili postojanja Gravesove oftalmopatije (1). Preporuča se uvođenje kalijevog jodida u obliku Lugolove otopine deset dana prije planirane operacije (1). Dio pedijatrijskih centara odlučuje se za tiroidektomiju umjesto RAI.

Komplikacije tiroidektomije su češće nego kod RAI, a najčešća komplikacija je prolazna hipokalcemija (20-69%) koja se češće javlja u mlađih bolesnika u usporedbi s onima adolescentne dobi (29,35,54). Rjeđe komplikacije su prolazna pareza laringealnog živca (7%), hematoma na vratu, kompresivna neuropatija, postoperativna tirotoksikoza, dispneja, ekhimoze i dr. (29, 35). Učestalost nuspojava ovisi o iskustvu kirurga i manja je u visoko specijaliziranim centrima (1). Također, postupak tiroidektomije u djece traje dulje i komplikacije su češće nego u odraslih bolesnika (1,36). Iako su komplikacije tiroidektomije češće nego kod RAI, prednost je u tome što je učinak vidljiv odmah po završetku operacije, a uz to operacija ne pogoršava orbitopatiju u bolesnika s GB što je čest slučaj nakon liječenja s RAI (36).

Bolesnici koji su razvili tirotoksikozu uslijed primjene amiodarona liječe se ovisno o tipu AIT. Bolesnici s AIT 1 u početku se liječe tionamidima, a dugoročno tiroidektomijom ili RAI (58). Bolesnici s AIT 2 liječe se peroralnom primjenom glukokortikoida, a nakon stabilizacije bolesti terapija se ukida i nastavlja se praćenje bolesnika (58).

Ukoliko se sumnja na nedefinirani/miješani oblik AIT liječenje bi trebalo započeti tionamidima, a peroralne glukokortikoide trebalo bi primijeniti ili odmah ili nakon 4-6 tjedana u slučaju da uz primjenu tionamida ne dođe do poboljšanja (58). U slučaju hitnosti preporučuje se bolesnike s nedefiniranim/miješanim oblikom AIT i bolesnike s AIT 2 liječiti tiroidektomijom (58). Terapiju amiodaronom nije nužno prekidati (58).

2. CILJEVI RADA

2.1. Opći ciljevi rada

Glavni cilj rada bio je ispitati učestalost pojedinih uzroka hipertireoze te načine i uspješnost liječenja hipertireoze u skupine bolesnika liječenih u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2001. godine do 31. prosinca 2016. godine.

2.2. Specifični ciljevi rada

Opći cilj uključuje i ostvarivanje posebnih ciljeva, a oni su:

- a. Istražiti učestalost pojedinih uzroka i njihovu razdiobu prema dobi i spolu.
- b. Istražiti broj novootkrivenih bolesnika godišnje u promatranom razdoblju.
- c. Opisati simptome i kliničke znakove novootkrivenih bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti.
- d. Ispitati načine liječenja hipertireoze i njihovu uspješnost.
- e. Prikazati podatke iz točaka a.- d. specifičnih ciljeva u obliku teksta, grafova i tablica.
- f. Pregledom literature usporediti učestalost, etiologiju i načine liječenja hipertireoze u različitim pedijatrijskim centrima, unutar zemlje i u inozemstvu.

3. MATERIJALI I METODE

Podatci o bolesnicima dobiveni su retrospektivno, pregledom medicinske dokumentacije (dostupne u pisanom i elektroničkom obliku) bolesnika u dobi od 5 do 22 godine, hospitaliziranih zbog hipertireoze u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u razdoblju od 1. siječnja 2001. do 31. prosinca 2016. godine. U istraživanje su uključeni bolesnici s hipertireozom uzrokovanom autoimunim tiroiditisom u sklopu GB i funkcionalnim čvorovima (adenomima štitnjače), a isključeni su oni s prolaznom novorođenačkom hipertireozom i hipertiroidnom fazom Hashimotove bolesti. Kriteriji za postavljanje dijagnoze hipertireoze uključivali su kliničke, biokemijske, ultrazvučne i scintigrafske pokazatelje bolesti. Svi prikupljeni podatci uneseni su u računalni program Microsoft Excel. Prikupljeni su podatci o spolu bolesnika, dobi kod postavljanja dijagnoze, dijagnozi bolesti, mjestu stanovanja, obiteljskoj anamnezi, tjelesnoj težini i visini prilikom postavljanja dijagnoze, kliničkoj slici, titru TRAb, dimenzijama štitnjače pri postavljanju dijagnoze, odabranom lijeku, broju relapsa i postizanju remisije, nuspojavama medikamentozne terapije, dobi kod operacije, nuspojavama operacije, dobi provođenja RAI i ostalim pridruženim bolestima.

4. REZULTATI

4.1. Etiologija

U razdoblju od 1. siječnja 2001. godine do 31. prosinca 2016. godine u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb liječeno je ukupno 78 bolesnika kojima je prvi put postavljena dijagnoza hipertireoze. U najvećeg broja djece, njih 71, hipertireoza je bila uzrokovana Gravesovom bolešću. Kod pet bolesnika uzrok hipertireoze bio je toksični adenom, jedan bolesnik imao je autoimunu bolest štitnjače s izmjenjujućom pojavom („switching“-om) stimulirajućih i blokirajućih autoantitijela, a jedan bolesnik imao je amiodaronsku hipertireozu tipa II. Podatci o broju i udjelu oboljelih od pojedinih uzroka hipertireoze prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela etiologija hipertireoze

	Broj oboljelih	Postotak oboljelih
Gravesova bolest	71	91,0 %
Toksični adenom	5	6,4%
Autoimuna bolest štitnjače - "switching " stimulirajućih i blokirajućih autoantitijela	1	1,3%
Amiodaronska hipertireoza tip II	1	1,3%

4.2. Osobitosti bolesnika

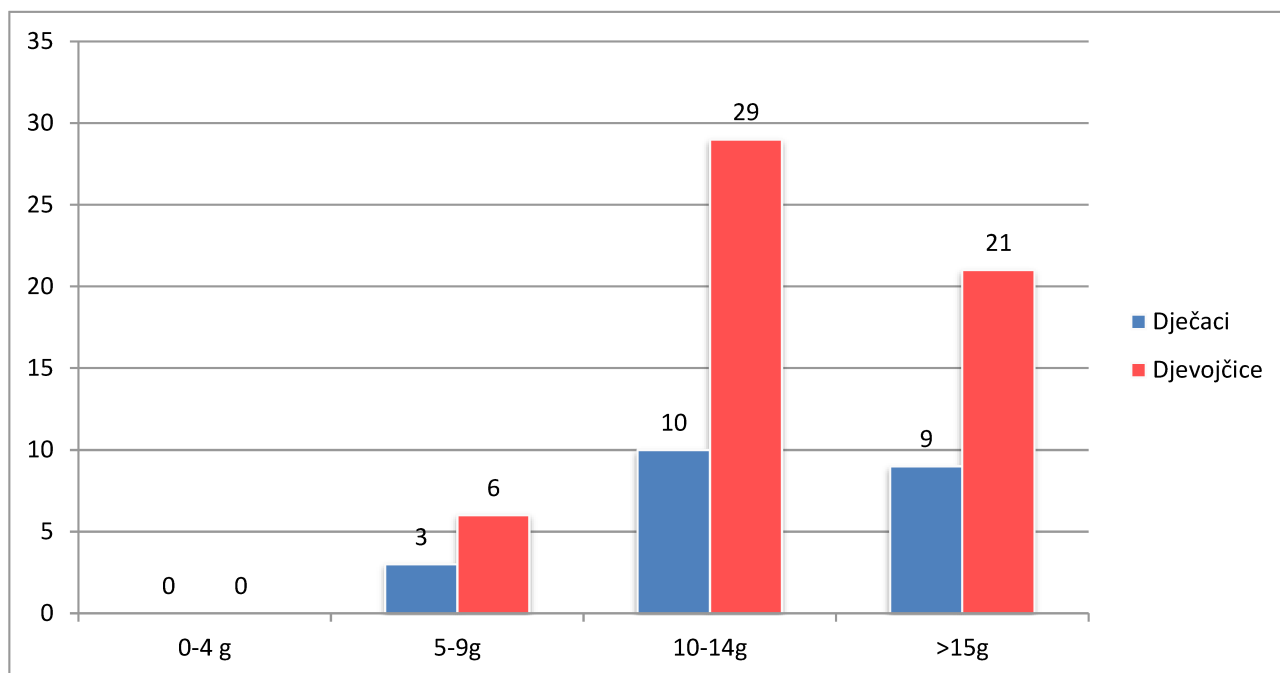
Od 78 pedijatrijskih bolesnika u dobi do 22 godine njih 56 bilo je ženskog, a 22 muškog spola. Raspodjela bolesnika po spolu prikazana je u Tablici 4. Omjer ženskih i muških bolesnika bio $\text{♀}:\text{♂}=2,5:1$, odnosno oboljelo je gotovo trostruko više djevojčica nego dječaka. Najmlađi bolesnik prilikom postavljanja dijagnoze imao je 5,8 godina, a najstariji 22,6 godina. Najveći broj bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti imao je 14 godina (medijan dobi).

Bolesnici su radi jednostavnije usporedbe razvrstani u 4 dobne skupine: od 0 do 4 godine, od 5 do 9 godina, od 10 do 14 godina i na one u dobi od 15 ili više godina. Unutar navedenih dobnih skupina bolesnici su razdijeljeni prema spolu, a rezultati su prikazani u Dijagramu 1. U svim dobnim skupinama broj novootkrivenih bolesnika bio je veći u djevojčica nego u dječaka. Najveća učestalost hipertireoze zabilježena je u djevojčica u dobnoj skupini 10-14 godina ($n=29$). Broj novootkrivenih muških bolesnika s hipertireozom također je rastao ovisno o dobi, a najviše oboljelih bilo je u dobnoj skupini od 10-14 godina ($n=10$). Omjer oboljelih djevojčica i dječaka bio je najviši u dobnoj skupini od 10-14 godina, a iznosio je $\text{♀}:\text{♂}=2,9:1$ (prikazano u Tablici 5.)

Tablica 4. Raspodjela bolesnika po spolu

	Broj bolesnika	Udio
Djevojčice	56	72%
Dječaci	22	28%
Ukupno	78	100%

Dijagram 1. Raspodjela bolesnika ovisno o dobi i spolu



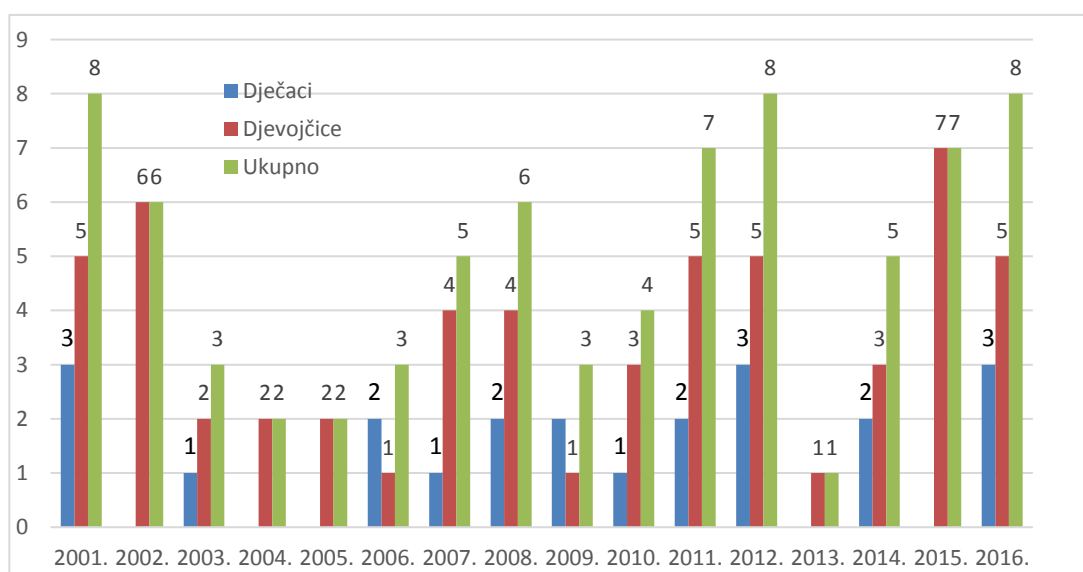
Tablica 5. Omjer oboljelih djevojčica i dječaka po dobnim skupinama

Dob	Omjer oboljelih djevojčica i dječaka (♀:♂)
0-4 godina	/
5-9 godina	2:1
10-14 godina	2,9:1
>15 godina	2,3:1

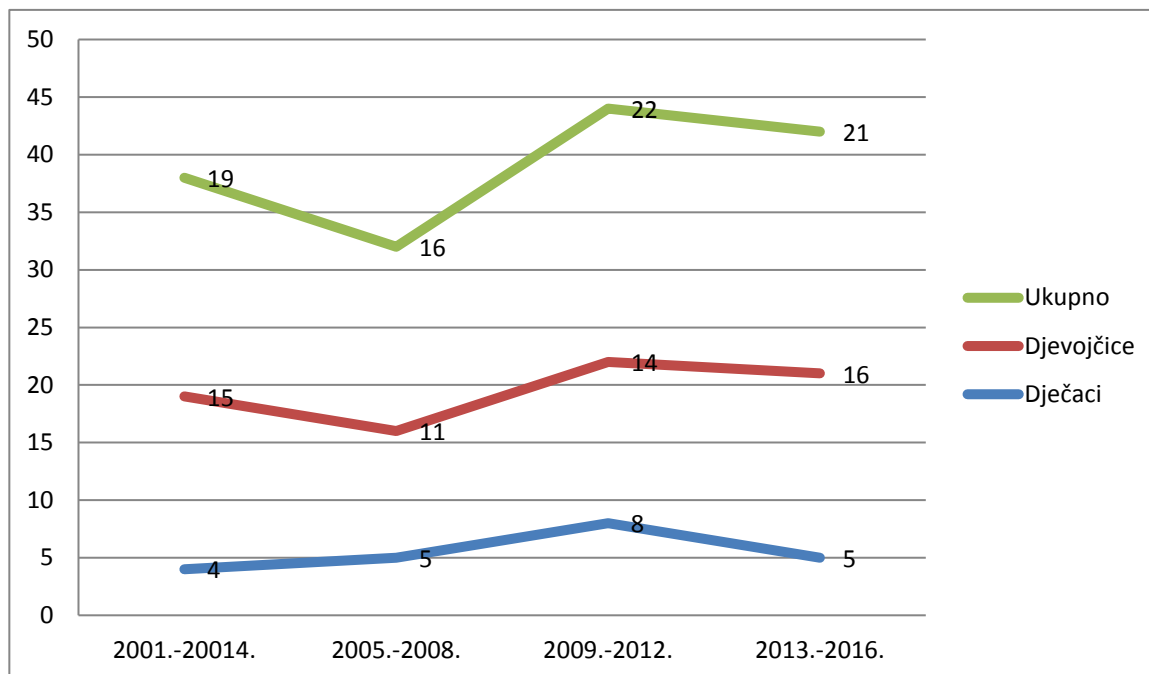
4.3. Raspodjela novootkrivenih bolesnika s hipertireozom po godinama

Tijekom promatranog razdoblja ispitali smo učestalost novootkrivenih bolesnika godišnje i prikazali ih u Dijagramu 2. Medijan broja novodijagnosticiranih bolesnika godišnje bio je 5 (raspon od 1 do 8). Najveći broj novodijagnosticiranih bolesnika s hipertireozom u jednoj godini je osam, što je zabilježeno tijekom 2001., 2012. i 2016. godine. Tijekom cjelokupnog promatranog razdoblja, broj novootkrivenih bolesnika godišnje bio je veći od broja novootkrivenih bolesnika godišnje, s iznimkom u 2006.-oj godini kada je dijagnoza hipertireoze postavljena u većeg broja dječaka nego djevojčica. U navedenom razdoblju ispitan je i broj novootkrivenih bolesnika po četverogodišnjim razdobljima. Rezultati istraživanja pokazali su porast broja novootkrivenih bolesnika u zadnja dva četverogodišnja razdoblja (od 2009. do 2012. bilo je 22 novootkrivenih bolesnika, a u razdoblju od 2013. do 2016. godine 21 novootkriven bolesnik), u odnosu na razdoblje od 2005. do 2008. godine kada je zabilježeno manje novootkrivenih bolesnika, točnije njih 16. U svim četverogodišnjim razdobljima broj novodijagnosticiranih bolesnika ženskog spola bio je veći od broja novodijagnosticiranih bolesnika muškog spola.

Dijagram 2. Raspodjela novootkrivenih bolesnika po godinama od 2001. do 2016. godine



Dijagram 3. Broj novodijagnosticiranih bolesnika po četverogodišnjim razdobljima od 2001. do 2016. godine



4.4. Simptomi i klinički znakovi hipertireoze u djece i adolescenata

Podatci o kliničkim znakovima hipertireoze prilikom postavljanja dijagnoze bili su dostupni za 33 bolesnika uključenih u naše istraživanje. Među najčešćim kliničkim znakovima zabilježeni su pojačano znojenje (52%), emocionalna nestabilnost koja je uključivala smetnje koncentracije, iritabilnost i hiperaktivnost (42%), tremor (42%), tahikardija (33%) te umor i osjećaj slabosti (30%). U većeg je broja bolesnika zabilježen pojačan apetit, topla i vlažna koža, palpitacije, egzoftalmus i palpatorno povećanje štitne žlijezde. Rjeđi simptomi bili su gubitak tjelesne težine, poremećaji spavanja, glavobolje, teško podnošenje vrućine, opadanje kose, nikturija, žeđ, poremećen motilitet crijeva s posljedičnim proljevom, izostanak mjesečnice, lomljivi nokti i suha koža. Učestalost kliničkih simptoma detaljnije je prikazana u Tablici 6.

Tablica 6. Simptomi i klinički znakovi hipertireoze u djece i adolescenata

Simptom/klinički znak	Broj bolesnika N=33	Udio simptoma u skupini bolesnika (%)
Pojačano znojenje	17	52%
Emocionalna nestabilnost (iritabilnost, smetnje koncentracije, hiperaktivnost)	14	42%
Tremor	14	42%
Tahikardija	11	33%
Umor i osjećaj slabosti	10	30%
Topla i vlažna koža	9	27%
Pojačan apetit	8	24%
Palpitacije	7	21%
Egzoftalmus	5	15%
Palpatorno povećanje štitnjače	5	15%
Gubitak tjelesne težine	3	9%
Poremećaji spavanja	3	9%
Glavobolje	3	9%
Teško podnošenje vrućine	2	6%
Dispneja	2	6%
Opadanje kose	2	6%
Nikturija	2	6%

Žeđ	1	3%
Izostanak mjesečnice	1	3%
Suhi laktovi, lomljivi nokti	1	3%
Povećan motilitet crijeva	1	3%

4.5. Terapija

Svi bolesnici oboljeli od GB inicijalno su liječeni medikamentozno (71/78), od čega 70/71 MMI i 1/71 PTU. Zbog izostanka remisije u 13 bolesnika učinjena je totalna tiroidektomija, dva su bolesnika liječena radioaktivnim jodom, a u preostalih bolesnika nastavljena je medikamentozna terapija. Odabir načina liječenja za bolesnike s GB prikazan je u Tablici 7.

Tablica 7. Modaliteti liječenja bolesnika s GB

Liječenje GB	n=71
Metimazol (Tiamazol)	54
Metimazol + levotiroksin	1
Propiltiouracil	1
Operacija	13
Terapija radioaktivnim jodom	2

Najveći broj bolesnika oboljelih od GB, njih 54, liječeno je MMI koji predstavlja prvu liniju terapije za liječenje hipertireoze.

PTU je kao prvi terapijski izbor korišten u jednog bolesnika, a kasnije je njime liječeno još troje bolesnika s GB koji su razvili nuspojave na MMI. Bolesnici koji su razvili nuspojave na MMI, nakon postizanja eutiroidnog stanja liječeni su tiroidektomijom.

Kod 21/71 bolesnika s GB u terapiju je uveden i beta blokator s time da je 20 bolesnika koristilo propranolol, a 1 atenolol.

U jednog je bolesnika s dijagnozom GB uvedena terapija levotiroksinom uslijed hipotireoidne faze GB koja je nastupila sedam godina nakon postavljanja dijagnoze.

Niti jedan bolesnik nije liječen visokim dozama tireostatika uz nadomjesnu terapiju levotiroksinom („block and replace“ način liječenja).

Od 13/71 (18,3%) bolesnika s GB koji su liječeni operativno, svih 13 je prethodno bilo na terapiji MMI s time da je u troje bolesnika MMI zbog nuspojava zamijenjen s PTU. Medijan dobi bolesnika koji su upućeni na tiroidektomiju zbog GB bio je 17 godina (raspon od 9,5-23,8 godina). Prosječno vrijeme od relapsa uz medikamentoznu terapiju do tiroidektomije iznosilo je 15 mjeseci (raspon od 2-36 mjeseci), a prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze GB i inicijalne medikamentozne terapije do operacije bilo je 4 godine (0,3-14,5 godina). U 5/13 bolesnika s GB zbog razvoja hipotireoze nakon operacijskog zahvata totalne tiroidektomije uvedena je supstitucijska terapija levotiroksinom.

Dva bolesnika koja su liječena ablacijom radioaktivnim jodom također su prethodno bili na terapiji metimazolom. U oba bolesnika ablacija radioaktivnim jodom učinjena je 4 godine nakon postavljanja dijagnoze GB (u dobi od 9 i 21 godine). Kod mlađeg je bolesnika naknadno uvedena supstitucijska terapija levotiroksinom.

Svi su bolesnici s dijagnozom toksičnog adenoma (5/78) liječeni operacijski totalnom tiroidektomijom, od čega je troje bolesnika prethodno bilo na terapiji MMI, a dvoje bolesnika direktno je upućeno na operaciju.

Jedan bolesnik s Downovim sindromom prezentirao se autoimunom bolešću štitnjače s izmjenjujućom pojavom („switching“-om) stimulirajućih i blokirajućih autoantitijela. Liječen je naizmjeničnom primjenom MMI i levotiroksina, no zbog poteškoća regulacije bolesti šest godina od početka liječenja učinjena je totalna tiroidektomija.

U jednog bolesnika u kojeg je došlo do razvoja hipertireoze zbog primjene amiodarona (amiodaronska hipertireoza tip II) provedeno je liječenje primjenom kortikosteroida, MMI i beta blokatora.

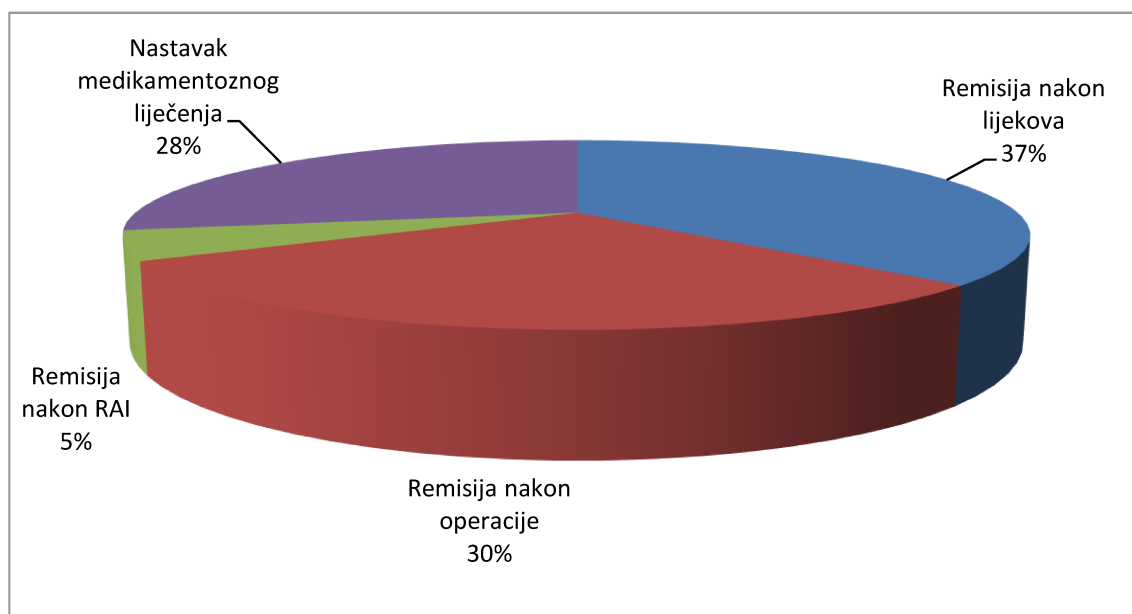
Permanentni hipoparatiroidizam kao komplikaciju tiroidektomije razvilo je dvoje bolesnika pri čemu je jedan bolovao od GB, a drugi od autoimune bolesti štitnjače s izmjenjujućom pojavom („switching“-om) stimulirajućih i blokirajućih autoantitijela. U oba bolesnika postoperativno je uvedena supstitucijska terapija kalcitriolom.

4.6. Relapsi i remisije

Od 71 bolesnika oboljelih od GB koji su inicijalno bili na medikamentoznoj terapiji podatci o relapsu i remisiji bili su dostupni za 43 bolesnika. Ostalih 28 bolesnika u trenutku prestanka praćenja u Klinici za pedijatriju nije ušlo u remisiju. Nastavljeno je liječenje medikamentoznom terapijom, a podatci o uspješnosti liječenja nisu nam bili dostupni budući da je praćenje nastavljeno u drugim ustanovama.

U 16/43 (37%) bolesnika remisija je postignuta nakon inicijalne medikamentozne terapije prosječnog trajanja 35,6 mjeseci (raspon od 2 – 90 mjeseci). Relaps nakon medikamentozne terapije javio se u 27/43 (63%) bolesnika nakon čega je 32/43 (30%) bolesnika s višestrukim relapsima upućeno na operativni zahvat, u 2/42 (5%) bolesnika provedena je terapija radioaktivnim jodom, a u 12/43 (28%) bolesnika nastavljena je medikamentozna terapija. Podatci su prikazani u Dijagramu 4.

Dijagram 4. Ishodi liječenja u bolesnika s GB



4.7. Titar TRAb

Podatci o titru TRAb bili su dostupni za 33 bolesnika uključenih u istraživanje. Povišen titar TRAb imalo je 26/33 (78,8%) bolesnika, dok je u ostalih bolesnika titar TRAb bio unutar referentnih intervala (<2 IU/L). Podatci su prikazani u Tablici 8.

Tablica 8. Udio bolesnika s povišenim titrom TRAb

Titar TRAb (IU/L)	Udio bolesnika
>2 (povišen)	78,8%
<2 (normalan)	21,2%

4.8. Volumen štitnjače

Podatci o volumenu štitnjače bili su dostupni za 30 bolesnika uključenih u naše istraživanje. U 19/30 (63%) bolesnika ultrazvukom je procijenjen povećan volumen štitnjače, dok je 11/30 (37%) bolesnika imalo štitnjaču normalnih dimenzija. U osam bolesnika uz uvećanu štitnjaču na UZV-u su opisani znakovi pojačane vaskularizacije. U pet bolesnika nađen je čvor u štitnjači za kojeg se kasnijom dijagnostičkom obradom utvrdilo da je riječ o toksičnom adenomu. U štitnjači jedne bolesnice uočeno je više cista i jedan pseudočvor.

4.9. Tjelesna visina

Podatci o tjelesnoj visini bili su dostupni za 33 bolesnika uključena u naše istraživanje. Više od polovice bolesnika (19/33; 57,5%) visinom je bilo iznad 50. percentile od čega je 5/33 (15%) bolesnika bilo između 50.-75. percentile, 7/33 (21%) između 75.-95. percentile i 7/33 (21%) iznad 95. percentile. U 14/33 (42%) bolesnika tjelesna visina je bila ispod 50. percentile, s time da je u 2/33 (6%) bolesnika bila ispod 5. percentile. Raspodjele tjelesne visine bolesnika u odnosu na percentilne krivulje za dob i spol prikazane su u Tablici 9.

Tablica 9. Raspodjela visine bolesnika po percentilnim krivuljama

Tjelesna visina	Broj bolesnika
<5. percentile	2
5.- 50. percentila	12
50. - 75. percentila	5
75. - 95. percentila	7
>95. percentile	7

4.10. Indeks tjelesne mase (ITM)

Podatci o indeksu tjelesne mase bili su dostupni za 33 bolesnika uključenih u naše istraživanje. ITM u 17/33 (51,5%) bolesnika bio je ispod 50. percentile, od čega je u 7/33 (21%) bolesnika ITM bio ispod 5. percentile, a u 10/33 (30%) između 5. i 50. percentile. ITM je u 16/33 (48,5%) bolesnika bio iznad 50. percentile, s time da je u 11/33 (33%) bolesnika bio između 50. i 85. percentile, a u 5/33 (15%) bolesnika iznad 85. percentile. Raspodjele indeksa tjelesne mase bolesnika po percentilnim krivuljama prikazane su u Tablici 10.

Tablica 10. Raspodjela indeksa tjelesne mase bolesnika po percentilnim krivuljama

Indeks tjelesne mase	Broj bolesnika
<5. percentile	7
5.- 50. percentila	10
50. - 85. percentila	11
>85. percentila	5

4.11. Pridružene autoimune bolesti i genetski poremećaji

U 17/71 (24%) bolesnika uključenih u našu studiju kod kojih je uzrok hipertireoze bila GB nađene su pridružene autoimune bolesti: vitiligo (4), šećerna bolest tip 1 (3), Wolff-Parkinson-White sindrom (2) i sistemski eritematozni lupus (1). U našoj skupini bolesnika s hipertireozom pridružene kromosomopatije su: Downov sindrom (6) i Di Georgov sindrom (1). Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 11.

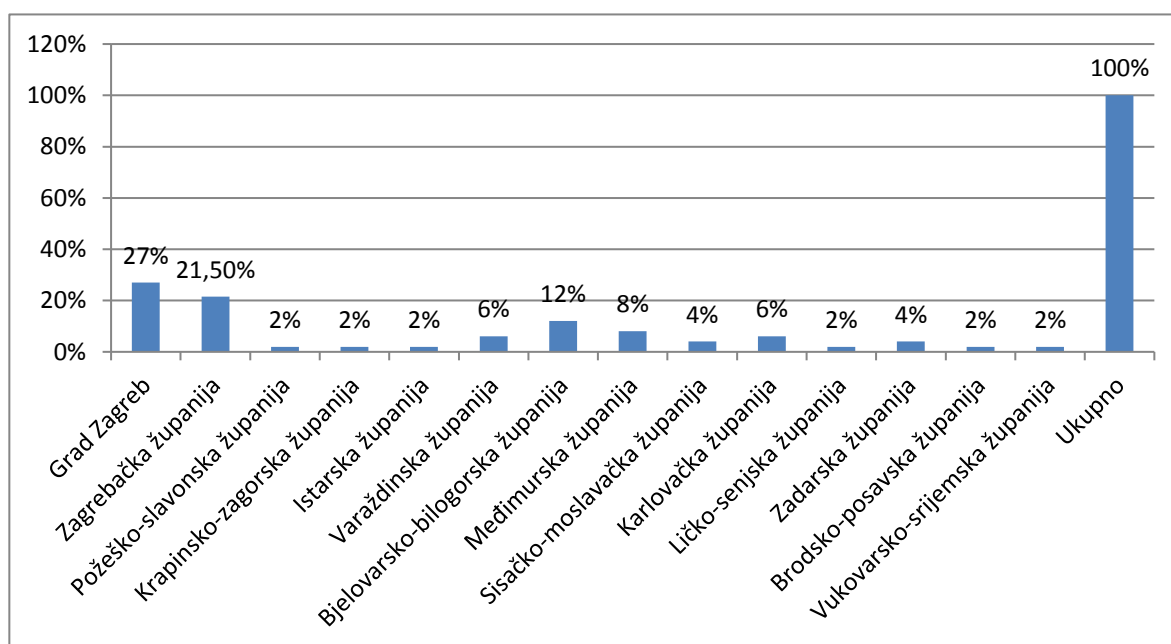
Tablica 11. Pridružene autoimune bolesti i genetski poremećaji

Bolest/sindrom	Broj bolesnika
Downov sindrom	6
Vitiligo	4
Šećerna bolest tip 1	3
Wolff-Parkinson-White sindrom	2
Sistemski eritematozni lupus	1
Di Georgov sindrom	1

4.12. Geografska raspodjela bolesnika po županijama

Podatci o mjestu stanovanja bili su dostupni za 51 bolesnika uključenog u naše istraživanje. Najveći broj bolesnika liječenih od hipertireoze u našoj ustanovi dolazi iz sjeverozapadnog dijela Hrvatske, a najveći udio ima prebivalište u Gradu Zagrebu (14/51 odnosno 27%) i Zagrebačkoj županiji (11/51 odnosno 21,5%). Od ostalih županija redom slijede: Bjelovarsko-bilogorska (6/51 odnosno 12%), Međimurska (4/51 odnosno 8%), Varaždinska (3/51 odnosno 6%) i Karlovačka (3/51 odnosno 6%). Iz ostalih je županija (Požeško-slavonske, Krapinsko-zagorske, Sisačko-moslavačke, Ličko-senjske, Brodsko-posavske, Vukovarsko-srijemske, Zadarske i Istarske) od hipertireoze u našoj ustanovi liječeno tek jedno ili dvoje bolesnika. Podatci o raspodjeli bolesnika po županijama detaljnije su prikazani u Dijagramu 5.

Dijagram 5. Raspodjela bolesnika oboljelih od hipertireoze po županijama



4.13. Obiteljska anamneza

Podatci o obiteljskoj anamnezi bili su dostupni za 33 bolesnika. U 20/33 (60%) bolesnika s dijagnozom hipertireoze zabilježena je pozitivna obiteljska anamneza na bolesti štitnjače. U 7/20 (35%) bolesnika s hipertireozom bolesti štitnjače prethodno su bile dijagnosticirane kod majke - u 5/20 bolesnika majka je imala hipertireozu, a u 2/20 bolesnika majka je bolovala od hipotireoze. U 6/20 (30%) bolesnika bolesti štitnjače prethodno su dijagnosticirane kod bake. U manjeg broja bolesnika bolesti štitnjače nađene su kod sestre, oca, sestrične ili tete. U našoj ispitivanoj skupini za izdvojiti je bolesnicu s GB u čije je sestre u dječjoj dobi postavljena dijagnoza papilarnog karcinoma štitnjače. Prema anamnestičkim podacima, u njihovoj su obitelji teta i baka također liječene od bolesti štitnjače.

5. RASPRAVA

Ovom retrospektivnom studijom analiziran je broj novootkrivene djece s hipertireozom koja su liječena u razdoblju od 2001. do 2016. godine, a prikupljeni su i podatci o učestalosti, etiologiji i modalitetu liječenja hipertireoze. U navedenom razdoblju zabilježeno je 78 bolesnika s hipertireozom od čega je 71 bolesnik (odnosno 91%) bolovao od GB koja je glavni uzrok hipertireoze u dječjoj dobi i u ostalim dosad provedenim studijama (6,8,10, 38). Iako je veći broj novootkrivenih bolesnika ženskog spola, omjer djevojčica i dječaka ($\text{♀}:\text{♂} = 2,5:1$, odnosno 72% prema 28%) niži je od omjera opisanog u većini drugih studija (6,8,10,38). Omjeri novootkrivenih djevojčica i dječaka oboljelih od tirotoksikoze iz ostalih europskih studija prikazani su u tablici 12.

Tablica 12. Usporedba omjera oboljelih djevojčica i dječaka od tirotoksikoze u europskim studijama

Zemlja u kojoj je studija provedena	Broj oboljelih djevojčica	Broj oboljelih dječaka	Omjer $\text{♀}:\text{♂}$	Referenca
Danska	192	45	4,3:1	Havgaard Kjær R i sur. (6)
Švedska	39	7	5,6:1	Forssberg M. i sur. (8)
Velika Britanija i Irska	80	30	2,6:1	Williamson S i sur. (10)
Hrvatska	33	8	4,2:1	Škrabić V i sur. (38)

U navedenom razdoblju ispitan je i broj novootkrivenih bolesnika po četverogodišnjim razdobljima (Dijagram 3.) iz čega je vidljiv porast broja novodijagnosticiranih bolesnika u zadnja dva četverogodišnja razdoblja (od 2009. do 2012. i od 2013. do 2016. godine) u odnosu na prethodna razdoblja. Naši rezultati podudaraju se s rezultatima istraživanja u drugim europskim zemljama gdje je također uočen porast hipertireoze kroz petogodišnja razdoblja praćenja (6,7,8,10). U našem je istraživanju pojavnost hipertireoze u svim četverogodišnjim razdobljima bila veća u djevojčica nego u dječaka, osobito u dobnoj skupini od 10 - 14 godina u kojoj je omjer oboljelih djevojčica i dječaka iznosio ♀:♂=2,9:1 (6,7,8,10).

Slično istraživanje proveli su Škrabić i sur. u Kliničkom bolničkom centru Split za razdoblje od 15 godina (od 2002. do 2016. godine), u kojem je otkriveno 59-ero bolesnika s tirotoksikozom. U njihovoj ispitivanoj skupini također je najveći broj bolesnika imao GB (41 odnosno 69,4%) što je manje nego u našoj ispitivanoj skupini, no treba uzeti u obzir činjenicu da je njihova ispitivana skupina uključivala bolesnike s hipertiroidnom fazom Hashimotova tireoiditisa. Omjer djevojčica prema dječacima u KBC-u Split bio je 4,2:1 (81% prema 19%), što je više nego u našem istraživanju (38). Veći broj novootkrivenih bolesnika tijekom 15-godišnjeg razdoblja u KBC-u Zagreb u odnosu na KBC Split vjerojatno je uzrokovan činjenicom da veći broj bolesnika iz Republike Hrvatske gravitira u KBC Zagreb. Za sada nije provedeno istraživanje kojim bi se ispitala učestalost hipertireoze u cjelokupnoj pedijatrijskoj populaciji u Hrvatskoj.

Prema podacima iz literature incidencija juvenilne tirotoksikozе u europskim zemljama je u porastu i iznosi 0.9-2.7/100 000 osoba-godina, a najveći udio bolesnika (84-86,8%) boluje od GB (6 - 8, 10). GB smatra se uzrokom 10-15% bolesti štitnjače u djece i adolescenata (59). Kako učestalost hipertireoze u dječjoj i adolescentnoj dobi u Hrvatskoj za sada nije ispitana, nije moguće usporediti postojeće podatke sa drugim sličnim podacima iz literature.

Za područje Hrvatske, ispitivanje učestalosti bolesti štitnjače u populaciji djece školske dobi objavili su Jakšić i sur. 1994. godine. U skupini od 5462 djece iz šibenske regije u dobi od 11-18 godina nađeno je 152 djece s tireomegalijom, od čega je njih četvero bolovalo od GB (39).

Prema rezultatima studije provedene u Danskoj, incidencija juvenilne tirotoksikoze za razdoblje od 1998. do 2012. godine iznosila je 1.58/100 000 osoba-godina (6). Ta je incidencija znatno viša od incidencije iz razdoblja od 1982. do 1988. godine koja je iznosila 0.79/100 000 osoba-godina (7). GB bila je glavni uzrok juvenilne tirotoksikoze u 86,8% slučajeva dijagnosticiranih u razdoblju od 2008. do 2012. godine (6). Omjer oboljelih djevojčica i dječaka iznosio je 4.3:1, a incidencija juvenilne tirotoksikoze u djevojčica bila je veća nego u dječaka u svim dobnim skupinama (6).

Sličan trend zabilježen je i u ostalim europskim zemljama. U Švedskoj je incidencija u drugom petogodišnjem razdoblju bila četiri puta veća (2.7/100 000 osoba-godina za razdoblje 1995.-1999.) u odnosu na prvo petogodišnje razdoblje praćenja (0.7/100 000 osoba-godina za razdoblje 1990.-1994.) (8).

Studija provedena u Ujedinjenom Kraljevstvu i Irskoj pokazuje da je incidencija juvenilne tirotoksikoze za razdoblje 2004.-2005. iznosila 0.9/100 000 za bolesnike mlađe od 15 godina. Značajni porast incidencije uočen je kod djevojčica u dobi od 10-14 godina, a najviše bolesnika (92/110) ima Gravesovu bolest, što je u skladu s rezultatima objavljenim u ostalim europskim studijama (6, 8).

Studija provedena na Novom Zelandu pokazuje sličnu incidenciju hipertireoze (oko 1/100 000), ali je omjer oboljelih djevojčica i dječaka iznosio 7.5:1 što je znatno više nego u drugim opisanim istraživanjima (43).

Incidencija hipertireoze viša od europskog prosjeka zabilježena je u Hong-Kongu za razdoblje praćenja od 1989. do 1999. godine, a uočen je porast incidencije za drugo petogodišnje (6.5/100 000/osoba-godina) u odnosu na prvo petogodišnje razdoblje (3.2/100 000/osoba-godina) (9).

Najveća učestalost hipertireoze u našoj skupini ispitanika uočena je u dobnoj skupini od 10 do 14 godina u oba spola, što je u skladu s većinom do sada provedenih studija (6,10, 41).

Hipertireozu se liječi medikamentozno, radioaktivnim jodom i operacijom (totalna ili subtotalna tiroidektomija). Medikamentozna terapija smatra se terapijom izbora za liječenje GB u djece i adolescenata budući da se u oko 20-30% pedijatrijskih bolesnika tim načinom liječenja može postići remisija (1,55). Preporuke o duljini trajanja liječenja medikamentoznom terapijom razlikuju se za SAD i Europu.

U svojim smjernicama *American Thyroid Association* navodi kako bi, u slučaju da remisija nije postignuta nakon prvog ciklusa medikamentozne terapije u trajanju od godine dana, odmah trebalo razmotriti konačne metode liječenja (1). U slučaju negativnih prognostičkih čimbenika za uspješnost remisije nakon medikamentozne terapije, smjernice predlažu inicijalno liječenje RAI ili tiroidektomijom (1). Za razliku od njih, prema preporukama koje su dali Léger i sur. produljeno liječenje antitireoidnim lijekovima dovodi do remisije u većeg broja bolesnika, te bi stoga medikamentoznu terapiju trebalo primjenjivati tijekom 8-10 godina ukoliko su bolesnici suradljivi i nemaju većih nuspojava na antitireoidne lijekove (28). Tek ukoliko se nakon dugotrajne medikamentozne terapije ne uspije postići remisija, potrebno je razmotriti konačne metode liječenja. U većini do sada provedenih studija, liječenje hipertireoze započeto je primjenom medikamentozne terapije (3, 21, 25-26, 57). Lijek izbora je MMI jer ima manji rizik teških nuspojava, osobito akutne jetrene insuficijencije (1). PTU se ne bi trebao primjenjivati u terapiji djece i adolescenata osim u slučaju jake nuspojava na MMI, liječenja „tiroidne oluje“ („thyroid storm“, rijedak akutni oblik hipertireoze precipitiran infekcijom, ozljedom, kirurškim zahvatom, RAI, prekidom medikamentozne terapije, dijabetičkom ketoacidozom itd.) ili za postizanje eutiroidnog stanja u pripremi za RAI ili tiroidektomiju (1). U našoj skupini ispitanika svi su bolesnici inicijalno liječeni medikamentoznom terapijom pri čemu je u 70/71 terapija započeta primjenom MMI. Samo u jednog bolesnika prvi lijek izbora bio je PTU, a u dva bolesnika MMI je zamijenjen s PTU zbog razvoja svrbeža kože kao nuspojava na MMI.

U našoj je studiji 16/43 (37%) bolesnika u remisiju ušlo nakon medikamentozne terapije prosječnog trajanja 35,6 mjeseci (raspon od 2 – 90 mjeseci). Njih 13/43 (30%) u remisiju je ušlo nakon operacije, a prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze GB i inicijalne medikamentozne terapije do operacije iznosilo je 4 godine. U 2/43 (5%) bolesnika remisija je postignuta nakon terapije radioaktivnim jodom.

Učestalost remisije nakon primjene medikamentozne terapije u našoj skupini ispitanika u skladu je s učestalošću medikamentozne remisije opisane u literaturi (29-38%) (26, 38,41,43). Međutim treba uzeti u obzir činjenicu da su podatci o relapsu i remisiji bili dostupni samo za 43/71 bolesnika s GB. U dijela bolesnika u trenutku prikupljanja podataka remisija vjerojatno nije bila postignuta uz medikamentoznu terapiju zbog nedovoljno duge primjene. S druge strane, bolesnici nisu bili dostupni za daljnje praćenje nakon prijelaza iz pedijatrijske skrbi, te je stoga moguće da su razvili relaps bolesti nakon inicijalne remisije. Rezultati naše studije podudaraju se s rezultatima studije provedene u KBC-u Split gdje je nakon inicijalne medikamentozne terapije u remisiju ušlo 29,2% bolesnika koji su lijekove uzimali u prosjeku 29 mjeseci (6-63 mjeseca) (38). Ograničenja naše studije predstavljaju mali broj ispitanika te izostanak praćenja u odrasloj dobi, što onemogućuje donošenje definitivnih zaključaka o učestalosti remisije i relapsa nakon medikamentozne terapije.

Studija u Danskoj zabilježila je bitno niži udio bolesnika koji ulaze u remisiju (11/79 odnosno 13,9%) nakon prosječnog trajanja medikamentozne terapije od 25,6 mjeseci (raspon od 17-42 mjeseca) (6). Kraće trajanje inicijalne medikamentozne terapije vjerojatno je uzrok manje učestalosti remisije. Stoga se čini opravdana preporuka Léger i sur. koji smatraju kako bi medikamentoznu terapiju trebalo nastaviti sve dok bolesnik ima dobar odgovor na nju i dokle god nema štetnih učinaka (28). Njihovu preporuku potkrjepljuju rezultati kohortne studije provedene na 154 ispitanika, koja ukazuje kako postotak bolesnika u remisiji raste proporcionalno duljini provođenja terapije. Prema rezultatima njihovog istraživanja remisija nakon 2 godine terapije MMI iznosi 20%, nakon 6 godina 37%, nakon 8 godina 45% i nakon 10 godina 49% (28). Nedavno objavljeno istraživanje Kourime i sur. pratilo je učinke dugotrajnog liječenja antitireoidnim lijekovima kod djece i adolescenata u zapadnoj Škotskoj u razdoblju od 1989.-2014.godine, a dobiveni rezultati također potvrđuju preporuku Léger i sur. ističući važnost dugotrajnog medikamentoznog liječenja GB u odnosu na intermitentno prekidanje terapije nakon primjene tireostatika kroz 1 – 2 godine (28,40). Nešto viši udio remisije od onih u dosad spomenutim istraživanjima uočen je u nacionalnoj portugalskoj studiji koju su proveli Marques i sur., koja je obuhvatila 152 bolesnika s GB (116 djevojčica i 36 dječaka). Učestalost remisije iznosila je 32,6% dok je trajanje terapije u prosjeku bilo 32.4 ± 28 mjeseci (41).

Retrospektivnim istraživanjem koje su proveli Jevalikar i sur. u Australiji ispitani su dugoročni ishodi u bolesnika s GB. Udio bolesnika koji su ušli u dugotrajnu remisiju nakon medikamentozne terapije u trajanju iznad dvije godine bio je 6/53 (11.3%) (56). Jedno od mogućih objašnjenja dobivenih rezultata je činjenica da su bolesnici u ovom istraživanju praćeni kroz dug period (neki čak i 20 godina) tijekom kojih se velik broj bolesnika odlučio za neki od konačnih oblika liječenja (terapija izbora u njihovoj skupini ispitanika bila je RAI ispred tiroidektomije) (56). Kao i u našoj studiji, i u njihovoj skupini ispitanika dio bolesnika je u vrijeme provođenja studije još uvijek bilo na terapiji antireoidnim lijekovima u trajanju dulje od dvije godine (11/53) zbog čega se u njih ne može zaključivati o dugoročnim učincima medikamentozne terapije (56).

Pojava relapsa nakon inicijalne medikamentozne terapije zabilježena je u 27/43 (63%) bolesnika, u prosjeku 26 mjeseci nakon početka terapije (raspon od 1 - 80 mjeseci). Naši podatci podudaraju se s podacima iz literature koji govore o učestalosti relapsa od 33-70% (38, 55). U studiji Škrabića i sur. relaps se javio u 33,3% bolesnika, a kod 16 bolesnika primijenjeno je definitivno liječenje GB-a koje je započelo u prosjeku 39 mjeseci nakon primjene medikamentozne terapije (RAI u 3, a operacija u 13 bolesnika (38). U našoj skupini ispitanika, konačno liječenje provedeno je u prosjeku 4 godine nakon postavljanja dijagnoze GB (raspon 0,3-14,5 godina), odnosno 20 mjeseci nakon relapsa bolesti (raspon 2-39 mjeseci).

Budući da velik dio pedijatrijskih bolesnika neće postići remisiju primjenom medikamentozne terapije, u njih se primjenjuje neka od konačnih metoda liječenja hipertireoze - RAI ili tiroidektomija (1). Navedene metode primjenjuju se i u slučaju kad bolesnik razvije teške nuspojave na MMI ili ukoliko nije dovoljno suradljiv u uzimanju propisane terapije. Liječenju radioaktivnim jodom kao jednom od modaliteta liječenja hipertireoze u pedijatrijskoj populaciji još se uvijek pristupa s oprezom. Premda dosad provedene studije ukazuju na njenu veliku učinkovitost i sigurnost ističući kako primjena RAI-a nije povezana s većom učestalošću malignih bolesti štitnjače, leukemije, rizikom od infertiliteta i kongenitalnim malformacijama, rezultati naše studije ukazuju kako je u našoj ustanovi terapija izbora i dalje tiroidektomija (30, 32, 42). Liječenje radioaktivnim jodom provedeno je samo u 2/71 (2,8%) pedijatrijska bolesnika s GB, a u KBC-u Split 3/41 (7,3%) bolesnika (38).

Za sada ne postoje smjernice za odluku o definitivnom liječenju hipertireoze u slučaju neuspjeha medikamentozne terapije. Odluka dijelom ovisi o iskustvu lokalnih centara s pojedinom metodom, kao i o njezinoj dostupnosti. Općenito, uočeno je da su u Europi i Japanu liječnici skloniji odabiru medikamentozne terapije i operativnom liječenju GB, dok se u SAD-u češće odabire RAI, ponekad već i kao prva linija liječenja GB (1,44). Rezultati novijih studija (Portugal, 2017.; Škotska, 2017.), ukazuju kako se veća prednost daje RAI-u u odnosu na tiroidektomiju (Portugal – tiroidektomija u 16, a RAI u 20 bolesnika; Škotska – tiroidektomija u 16, a RAI u 22 bolesnika) stoga je moguće kako će se u perspektivi donijeti preporuke u kojima će se RAI razmatrati kao terapija izbora pri definitivnom liječenju hipertireoze (40-41).

Rivkees, jedan od najvećih zagovornika terapije radioaktivnim jodom u pedijatrijskih bolesnika s GB, ističe kako bi terapiju visokim dozama radioaktivnog joda trebalo uvesti čim ranije (42). Prema njegovom iskustvu, dugotrajna primjena medikamentozne terapije ne dovodi do remisije u većine pedijatrijskih bolesnika, a liječenje istovremeno može uzrokovati brojne štetne nuspojave (42). Stoga smatra da bi u svakog bolesnika starijeg od 10 godina koji nema povoljne prognostičke čimbenike za odgovor na medikamentoznu terapiju trebalo kao prvu liniju terapije provesti RAI pri čemu ističe važnost primjene visokih doza zračenja ($>150 \mu\text{Ci/g}$) kako bi bolesnika doveli u hipotiroidno, a ne samo u eutiroidno stanje. (42, 45). Visokim dozama zračenja smanjuje se vjerojatnost da u rezidualnom tkivu štitnjače dođe do proliferacije malignog klona i razvoja tumora (42). Kod bolesnika u kojih je provedeno liječenje radioaktivnim jodom s vremenom je uočen porast tjelesne mase koji je bio izraženiji u mlađih bolesnika i onih s težim oblikom hipertireoze (46). Veći porast tjelesne mase nakon RAI bio je prisutan u bolesnika u kojih je zabilježen veći pad tjelesne mase u tijeku same bolesti (46).

Kao rijetka, ali izrazito opasna nuspojava RAI-a ističe se tiroidna oluja koja se javlja s učestalošću od 0.1-3 na 100 000 pedijatrijskih bolesnika, a može je precipitirati i prekid terapije antitireoidnim lijekovima (47). Obično se javlja 2-8 dana nakon RAI, a u cilju izbjegavanja njezine pojave preporučuje se dobra premedikacija antitireoidnim lijekovima u bolesnika s povišenim razinama tiroidnih hormona (47).

Neovisno o sve većoj učestalosti korištenja RAI, bilo kao inicijalne terapije izbora ili kao terapije izbora prilikom definitivnog liječenja hipertireoze, u literaturi se i dalje ne preporučuje primjena RAI kod bolesnika mlađih od 5 godina, onih čija je masa štitnjače >80g te bolesnika s izraženom distiroidnom orbitopatijom (1).

U našoj je skupini ispitanika tiroidektomija najčešća konačna metoda liječenja GB u slučaju nepostizanja remisije antitireoidnim lijekovima. Izbor tiroidektomije češći je u centrima koji imaju dostupnog kirurga specijaliziranog za operacije štitnjače u bolesnika pedijatrijske dobi (>30 tiroidektomija godišnje) (21). Prednost ispred subtotalne tiroidektomije ima totalna tiroidektomija zbog manjeg rizika od kasnijih relapsa, a ukoliko se radi u visoko specijaliziranim centrima gdje operaciju obavlja stručnjak specijaliziran za operacije štitnjače pojava nuspojava je minimalna (35, 48). U našoj skupini ispitanika, u svih je bolesnika učinjena totalna tiroidektomija. Udio bolesnika koji su liječeni tiroidektomijom u našem istraživanju (13/71; 18,3%) manji je od udjela bolesnika liječenih tiroidektomijom u KBC-u Split (13/41; 31,7%). Razliku možemo pripisati činjenici da su u našoj studiji podatci prikupljeni isključivo uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika tijekom njihovog liječenja u Klinici za pedijatriju KBC Zagreb, te da nema podataka o ishodu liječenja bolesnika nakon što su napustili pedijatrijsku skrb. Stoga nije isključena mogućnost da su neki od bolesnika uključenih u naše istraživanje u kasnijoj životnoj dobi bili podvrgnuti operativnom zahvatu. Svih 13 operativno liječenih bolesnika prethodno je bilo na medikamentoznoj terapiji metimazolom pri čemu je u troje bolesnika MMI zbog nuspojava zamijenjen s PTU.

Prosječna dob prilikom tiroidektomije u našoj skupini ispitanika je 17 godina (raspon od 9,5-24 godine). Pri tome, prosječno vrijeme od relapsa medikamentozne terapije do tiroidektomije iznosilo je 15 mjeseci (2-36 mjeseci), a vrijeme od postavljanja dijagnoze do konačnog operativnog zahvata u bolesnika s GB bilo je četiri godine (0,3-14,5 godina). Podatci iz drugih zemalja ukazuju da udio operativno liječenih bolesnika s GB iznosi 33,8 - 46,9%, a medijan dobi prilikom operativnog zahvata je 15,2-16 godina (43, 48). Najčešće nuspojave nakon tiroidektomije su prolazna i trajna hipokalcemija, prolazna pareza laringealnog živca i keloidni ožiljak (35, 48).

U našem je istraživanju 2/19 (10%) bolesnika razvilo trajnu hipokalcemiju kao komplikaciju tiroidektomije što odgovara učestalosti te komplikacije zabilježenoj u ostalim studijama (7,3-20%) (29,60).

Tiroidektomija je metoda prvog izbora u liječenju toksičnih adenoma kod pedijatrijskih bolesnika. Svih pet bolesnika s dijagnozom toksičnog adenoma liječeno je operativno, od čega je troje prethodno bilo na terapiji MMI. To odgovara smjernicama *American Thyroid Association* koje nalažu da bi bolesnike s kliničkim oblikom hipertireoze uzrokovane toksičnim adenomom (TA) prije operativnog zahvata trebalo dovesti u eutiroidno stanje sa ili bez primjene beta-blokatora (1). Premda se i RAI može koristiti u liječenju bolesnika s TA, studije provedene na odrasloj populaciji upućuju da čak 6-18% bolesnika razvije perzistentnu, a 3-5,5% bolesnika prolaznu hipertireozu što je znatno više nego u bolesnika u kojih je TA liječen operativno te je rizik za pojavu relapsa <1% (1).

Najčešći simptomi i klinički znakovi zabilježeni u naših bolesnika su pojačano znojenje (52%), emocionalna nestabilnost koja je uključivala smetnje koncentracije, iritabilnost i hiperaktivnost (42%), tremor (42%), tahikardiju (33%) te umor i osjećaj slabosti (30%). Učestalost pojačanog znojenja i tremora kod naših bolesnika odgovaraju podacima iz literature (učestalost pojačanog znojenja 50-91%, učestalost tremora 40-97%), dok su se emocionalna nestabilnost, tahikardija i slabost javili nešto rjeđe nego u dosad provedenim istraživanjima (38). Učestalost pojedinih kliničkih znakova i simptoma u bolesnika s tirotoksikozom prikazana je na Slici 1.

Egzoftalmus je uočen u 15% bolesnika s GB liječenih u našoj ustanovi. Premda se u literaturi navodi kako čak 50-75% bolesnika s GB ima neki oblik orbitopatije, svega 17% bolesnika zahtijeva daljnje oftalmološko liječenje (19).

Znakovi	Učestalost u %
emocionalna nestabilnost (iritabilnost, smanjenje koncentracije, popuštanje u školi)	80-99%
pojačano znojenje	50-91%
palpitacije	63-89%
preosjetljivost na toplinu	41-89%
umor i osjećaj slabosti	44-88%
dispneja u naporu	66-81%
gubitak na tjelesnoj masi	52-85%
povećan apetit	11-65%
učestalije stolice	12-23%
tahikardija	58-100%
struma	37-100%
tremor	40-97%
topla i vlažna koža	76 %
retrakcija i zaostajanje očnih kapaka	38-62%
fibrilacija atrijska	10%

Slika 1. Učestalost pojedinih kliničkih znakova i simptoma u bolesnika s tirotoksikozom (Prema: Škrabić V., Unić I., Bilalić S., Škrabić R. Tirotoksikoza u djece i adolescenata – dijagnostičke i terapijske dvojbe. Paediatr Croat. 2017;61:1-9.)

Titar TRAb bio je povišen u 26/33 (78,8%) bolesnika, no rezultati su bili dostupni samo za 33 bolesnika. Prema podacima iz literature, povišen titar TRAb može se naći u 80-88% bolesnika s Gravesovom bolešću (61-62).

Djeca oboljela od hipertireoze u prosjeku su viša od svojih vršnjaka i imaju niži ITM (19). I u našem istraživanju 57,5% bolesnika bilo je visinom iznad 50. percentile, a 21% bolesnika visinom je bilo iznad 95. percentile za dob. Također, ITM je u više od polovice bolesnika bio ispod 50. percentile za dob i spol, 21% bolesnika imalo je ITM ispod 5. percentile obzirom na dob.

Obzirom na geografsku raspodjelu, najveći broj bolesnika liječenih od hipertireoze u našoj ustanovi dolazi iz sjeverozapadnog dijela Hrvatske, a najviše ih ima prebivalište u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji.

Značajniji udio bolesnika ima prebivalište na području Bjelovarsko-bilogorske i Međimurske županije, a bolesnici iz drugih regija u Hrvatskog zastupljeni su u značajno manjem udjelu.

U deset bolesnika uključenih u našu studiju kod kojih je uzrok hipertireoze bila GB nađene su pridružene autoimune bolesti poput vitiliga, šećerne bolesti tipa 1, Wolff-Parkinson-Whiteovog sindroma i sistemskog eritematoznog lupusa. Sedam bolesnika kao osnovnu bolest imaju genetski poremećaj - Downov sindrom i DiGeorgov sindrom. Radi se o bolesti koja ima povećanu predispoziciju za pojavu drugih autoimunih bolesti, u prvom redu autoimune bolesti štitnjače. I u drugim studijama uočena je slična učestalost pridruženih autoimunih bolesti i drugih genetskih poremećaja (6, 8).

U 60% bolesnika uključenih u naše istraživanje zabilježena je pozitivna obiteljska anamneza na bolesti štitnjače što dodatno potvrđuje važnu ulogu nasljednih faktora (4,19,31).

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 78 novootkrivene djece s hipertireozom liječene u Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1. siječnja 2001. godine do 31. prosinca 2016. godine. U najvećeg broja djece hipertireoza je bila uzrokovana Gravesovom bolešću. Među oboljelima bilo je 56 djevojčica i 22 dječaka, a omjer ženskih i muških bolesnika bio je ♀:♂ =2,5:1 što je niže od omjera zabilježenog u ostalim europskim i svjetskim zemljama. Najveći broj bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze hipertireoze imao je 14 godina, a broj oboljelih djevojčica u svim je dobnim skupinama bio veći od broja oboljelih dječaka. U zadnja dva četverogodišnja razdoblja uočen je porast broja novootkrivenih bolesnika u odnosu na ranija razdoblja što odgovara porastu incidencije hipertireoze zabilježene u ostalim europskim zemljama. Svi bolesnici oboljeli od GB inicijalno su liječeni medikamentozno nakon čega je u remisiju ušlo 37% bolesnika što odgovara rezultatima zabilježenim u ostalim studijama. Relaps nakon inicijalne medikamentozne terapije zabilježen je u 27/43 (63%) bolesnika. Preporuke o duljini liječenja medikamentoznom terapijom razlikuju se među europskim i američkim stručnjacima zbog čega bi daljnja istraživanja o opravdanosti produljenog liječenja antitireoidnim lijekovima bila od velike važnosti u stvaranju smjernica za liječenje hipertireoze. Bolesnici s višestrukim relapsima upućeni su na tiroidektomiju ili su liječeni radioaktivnim jodom. Neki od najčešćih kliničkih znakova i simptoma u bolesnika s hipertireozom bili su pojačano znojenje, emocionalna nestabilnost i smetnje koncentracije, tremor, tahikardija te umor i osjećaj slabosti. Bolesnici s hipertireozom viši su i imaju niži ITM od svojih vršnjaka. Više od polovice bolesnika ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na bolesti štitnjače.

Budući da za sada nije provedeno sustavno istraživanje kojim bi se ispitala učestalost hipertireoze u cjelokupnoj pedijatrijskoj populaciji u Hrvatskoj, nije moguće utvrditi incidenciju u našoj populaciji djece i adolescenata. Nacionalna studija o incidenciji hipertireoze u pedijatrijskoj populaciji bila bi od izuzetno velikog značaja. Radi lakšeg praćenja incidencije hipertireoze, izbora i učinaka liječenja, te nuspojava liječenja potrebno je formiranje nacionalnih registara za praćenje bolesnika s hipertireozom.

7. ZAHVALE

Za početak, zahvaljujem se svojoj mentorici dr. sc. Neveni Krnić, dr. med. na strpljenju, pomoći, konstruktivnim savjetima i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Iznimno cijenim njen veliki angažman, vrijeme i znanje koje je podijelila sa mnom kako bi me usmjerila i pomogla mi oblikovati ovaj diplomski rad kojim s ponosom zaokružujem svojih šest godina studiranja na Medicinskom fakultetu.

Zahvaljujem se i doc. dr. sc. Nataši Rojnić-Putarek na predloženoj temi i savjetima na početku izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala i Loveli Machali Poplašen, prof., dipl. knjiž. na pomoći u pronalaženju i preuzimanju znanstvenih članaka korištenih u izradi ovog diplomskog rada.

Najveća hvala mojim roditeljima na velikoj ljubavi i podršci - mami Nevenki, koja me naučila da budem uporna i vjerujem u sebe i koja mi je svojim primjerom pokazala kakva osoba i liječnica želim biti, i tati Zlatku koji me naučio strpljenju i požrtvovnosti, a sve je životne lekcije začinio posebnom dozom humora onako kako samo on to zna.

Puno hvala i ostatku moje obitelji – teti i tetku, ujni i uji, sestričnici i bratićima te njihovim obiteljima, kumovima i svim dragim ljudima koji su vjerovali u mene i podupirali me od samog početka.

Voltaire je davno rekao kako je prijateljstvo sastavni dio ljudske sreće. U to ime želim zahvaliti svim svojim prijateljima i kolegama koji su tu sreću unijeli u moj život, pomagali mi i pratili me na mom profesionalnom i životnom putu. Posebno hvala mojoj dragoj prijateljici Andrijani s kojom sam dijelila svaku etapu tog puta u zadnjih šest godina i bez koje ovo razdoblje studiranja ne bi bilo toliko lijepo i posebno. Hvala joj na svakoj riječi podrške i ohrabrenja, na toplini, vedrini i ljudskosti kojom zrači.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima.

8. POPIS LITERATURE

- (1) Ross D, Burch H, Cooper D, Greenlee C, Laurberg P, Maia AL, i sur. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26 (10):1343-421.
- (2) Brooke C, Clayton P, Brown E. *Brook's clinical paediatric endocrinology*. 5. izd. Oxford: John Wiley and Sons Ltd.; 2008. Str. 245-51.
- (3) Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl 1):50-6.
- (4) Heiberg T, Kirsten B, Kyvik O, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a Major Role of Heredity in Graves' Disease: A Population-Based Study of Two Danish Twin Cohorts. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(2): 930-4.
- (5) Mardešić D i suradnici. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 605-6.
- (6) Havgaard Kjær R, Smedegård Andersen M, Hansen D. Increasing Incidence of Juvenile Thyrotoxicosis in Denmark: A Nationwide Study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(2):102-7.
- (7) Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 1994 Jun;130(6):565-8.
- (8) Forssberg M, Arvidsson C-G, Engvall J, Lindblad C, Snellman K, Aman J. Increasing incidence of childhood thyrotoxicosis in a population-based area of central Sweden. *Acta Paediatr*. 2004 Jan;93(1):25-9.
- (9) Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Apr;54(4):547-50.
- (10) Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar;72(3):358-63.
- (11) Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. *Autoimmune Endocrinopathies*. U: Volpe R, ur. Totowa: Humana Press; 1999. Str. 141–62.
- (12) Sippel RS, Chen H. *The handbook of endocrine surgery*. 3. izd. Singapore; Hackensack, NJ: World Scientific; 2012.

- (13) Tozzoli R, Bagnasco M, Giavarina D, Bizzaro N. TSH receptor autoantibody immunoassay in patients with Graves' disease: improvement of diagnostic accuracy over different generations of methods. Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2012; 12:107–13.
- (14) Léger J. Graves' Disease in Children. *Endocr Dev.* 2014; 26: 171–82.
- (15) Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease: Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med.* 1988;148(3):626-31.
- (16) Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, Johnston LB, Banerjee K, Blair JC, Savage MO. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;30(5): 388–92.
- (17) Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M. i sur. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocrine Journal.* 2010; 57(12): 1017-22.
- (18) Lucidarme N, Ruiz JC, Czernichow P, Léger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;137(1): 56-62.
- (19) LeFranchi, S. Clinical manifestations and diagnosis of hyperthyroidism in children and adolescents. U: UpToDate, Geffner ME ur. UpToDate [Internet]. Hoppin AG: UpToDate; 2016 [pristupljeno 20.12.2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
- (20) Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med.*2005; 352:905–17.
- (21) Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: Management in the post-propylthiouracil Era. *Int J Pediatr Endocrinol.*2014;(1):10.
- (22) Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Hepatic Toxicity Following Treatment for Pediatric Graves' Disease Meeting: October 28, 2008. Conference Proceeding: [Internet]. 2009. [pristupljeno 23.01.2018.] Dostupno na: https://bpca.nichd.nih.gov/collaborativeefforts/Documents/Hepatic_Toxicity_10-28-2008.pdf
- (23) Yasuda K, Miyoshi Y, Tachibana M, Namba N, Miki K, Nakata Y i sur. Relationship between dose of antithyroid drugs and adverse events in pediatric patients with Graves' disease. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017; 26(1): 1–7.

- (24) Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010; 2010: 176970.
- (25) Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan J. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010[pristupljeno 24.01.2018.];(1): CD003420. Dostupno na: <http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003420.pub4/epdf/abstract>
- (26) Glaser NS, Styne DM, Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*. 2008 ;121(3): e481-8.
- (27) Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3678-82.
- (28) Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad, M, Alberti C, The French Childhood Graves' Disease Study Group. Positive Impact of Long-Term Antithyroid Drug Treatment on the Outcome of Children with Graves' Disease: National Long-Term Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan;97(1):110-9.
- (29) Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Mar;29(3):319-25.
- (30) Read Jr, CH Tansey MJ, Menda Y. A 36-Year Retrospective Analysis of the Efficacy and Safety of Radioactive Iodine in Treating Young Graves' Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9):4229-33.
- (31) Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646-55.
- (32) Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 ;83(11):3767-76.

- (33) Miccoli P, Vitti P, Rago T, Iacconi P, Bartalena L, Bogazzi F i sur. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy. *Surgery*. 1996; 120(6):1020-4.
- (34) Sinha CK, Decoppi P, Pierro A, Brain C, Hindmarsh P, Butler G, i sur. Thyroid Surgery in Children: Clinical Outcomes. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25(5):425-9.
- (35) Wu VT, Lorenzen AW, Beck AC, Reid VJ, Sugg SL, Howe JR i sur. Comparative analysis of radioactive iodine versus thyroidectomy for definitive treatment of Graves disease. *Surgery*. 2017; 161(1):147-55.
- (36) Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R. Effect of patient age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(1):1.
- (37) Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G i sur. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr*. 2015; 41:39.
- (38) Škrabić V, Unić I, Bilalić S, Škrabić R. Tirotoksikoza u djece i adolescenata – dijagnostičke i terapijske dvojbe. *Paediatr Croat*. 2017;61:1-9.
- (39) Jakšić J, Dumić M, Filipović B, Ille J, Cvijetić M, Gjurić G. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly. *Arch Dis Child*. 1994;70(2):103-6.
- (40) Kourime M, McGowan, Al Towati M, Ahmed FS, Stewart G, Williamson S i sur. Long-term outcome of thyrotoxicosis in childhood and adolescence in the west of Scotland: the case for long-term antithyroid treatment and the importance of initial counselling. *Arch Dis Child*. 2017 Dec 21. pii: archdischild-2017-313454. doi: 10.1136/archdischild-2017-313454. [Epub ahead of print]
- (41) Marques O, Antunes A, Oliveira MJ. Treatment of Graves' disease in children: The Portuguese experience. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(3):143-9.
- (42) Rivkees SA, Dinanuer C. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Meta*. 2007;92(3):797-800.
- (43) Brownlie BE, Hunt PJ, Turner JG. Juvenile thyrotoxicosis-- a South Island, New Zealand experience with long-term outcome. *N Z Med J*. 2010;123(1313):23-31.
- (44) Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y i sur. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid*. 1991; 1:129–35.

- (45) Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr* 2010;74:305–11.
- (46) Alonso GT, Rabon S, White PC. Weight gain after treatment of Graves' disease in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jan;88(1):66-70.
- (47) Rohrs HJ 3rd, Silverstein JH, Weinstein DA, Amdur RJ, Haller MJ. Thyroid storm following radioactive iodine (RAI) therapy for pediatric graves disease. *Am J Case Rep*. 2014;15:212-5.
- (48) Peroni E, Angiolini MR, Vigone MC, Mari G, Chiumello G, Beretta E, Weber G. Surgical management of pediatric Graves' disease: an effective definitive treatment. *Pediatr Surg Int*. 2012 (6):609-14.
- (49) Szinnai G. *Paediatric Thyroidology*. sv. 26. *Endocr Dev*. Basel: Karger; 2014. Str. 171-82.
- (50) Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid*. 1997;7(5):755-60.
- (51) Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-Induced hypothyroidism. *Thyroid*. 2001;11(5):501-10.
- (52) Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*, 12. izdanje U: Kukulja Taradi S, Andreis I. Zagreb: Medicinska naklada: 2011. Str. 915-6.
- (53) Eng P, Cardona G, Fang S, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin W, Braverman L. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*. 1999; 140(8): 3404–10.
- (54) Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3058-65.
- (55) Léger J, Carel JC. Arguments for the prolonged use of antithyroid drugs in children with Graves' disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(2):59-67.
- (56) Jevalikar G, Solis J, Zacharin M. Long-term outcomes of pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(11-12): 1131-6.

- (57) Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and Management of the Child with Thyrotoxicosis. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2018 Mar 26. doi: 10.2174/1872214812666180327112540. [Epub ahead of print]
- (58) Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55-66.
- (59) Lee HS, Hwang JS. The treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(3):122-6.
- (60) Nordenström E, Bergenfelz A, Almquist M. Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy in Children: Results from a National Registry. *World J Surg*. 2018 Feb 22. doi: 10.1007/s00268-018-4552-7. [Epub ahead of print]
- (61) Aleksić AZ, Aleksić ZP, Mitov VM i sur. Reliability of the thyroid stimulating hormone receptor antibodies level determination in diagnosing and prognosing of autoimmune hyperthyroidism. *Vojnosanit Pregl*. 2009 Oct;66(10):779-84.
- (62) Bell L, Hunter AL, Kyriacou A i sur. Clinical diagnosis of Graves' or non-Graves' hyperthyroidism compared to TSH receptor antibody test. *Endocr Connect*. 2018 Apr; 7(4): 504–10.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21.05.1993. u Varaždinu.

Osnovnu i srednju školu pohađala sam u Ivancu.

Pohađala sam Osnovnu glazbenu školu „Ladislav Šaban“ u Ivancu od 2003.-2006. godine.

Školovanje u Srednjoj školi Ivanec (smjer opća gimnazija) završila sam 2012. godine te sam proglašena najboljom učenicom u generaciji 2008.-2012.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja redovito sam sudjelovala u izvannastavnim aktivnostima i natjecanjima iz matematike, biologije, hrvatskog i engleskog jezika. S dramskom skupinom srednje škole sudjelovala sam na državnom natjecanju LiDraNo.

U srpnju 2012. godine upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Studij prolazim redovito i s odličnim uspjehom.

Tijekom studija obavljala sam ulogu demonstratora na kolegijima:

- Anatomija (2013./2014)
- Klinička propedeutika (2017./2018.)
- Pedijatrija (2017./2018.)

Sudjelujem u mnogim aktivnostima studentskih sekcija koje se bave područjem pedijatrije, kirurgije i kardiologije te na edukacijama u organizaciji StEPP-a (Studentske Ekipe Prve Pomoći).

Osobito sam aktivna u udruzi CroMSIC (Croatian Medical Student's International Committee) gdje volontiram na brojnim javnozdravstvenim projektima. U akademskoj godini 2016./2017. bila sam na poziciji asistentice u Odboru za javno zdravstvo udruge CroMSIC te sam kao dio hrvatske delegacije sudjelovala na Generalnoj skupštini Međunarodne udruge studenata medicine (IFMSA) u Puebli, Meksiko.

Aktivna sam i u udruzi EMSA (European Medical Student's Association) u sklopu koje sam bila član organizacijskog odbora 17. Zagreb International Medical Summita (ZIMS17), a sudjelujem i u projektu Bolnica za medvjediće. Volontirala sam u Specijalnoj bolnici Gornja Bistra. Pišem članke za časopis Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Medicinar, u rubrikama Znanost i Studentski život.

Tijekom svog školovanja sudjelujem na dvije ljetne prakse u inozemstvu:

- kolovoz 2016. – Sveučilišna bolnica „Dr. José Eleuterio Gonzalez“ Monterrey, Meksiko – odjel hitne medicine
- rujan 2017. – Asklepios Klinik Nord Heidberg, Hamburg, Njemačka – odjel pedijatrije

Publikacije:

- "Jetra i Turnerov sindrom" O. Žaja, G. Stipančić, L. La Grasta Sabolić, M. Požgaj Šepec, A. Kovačević – kongresni sažetak objavljen u "Peadiatria Croatica", listopad 2016.
- "Systemic lupus erythematosus associated with acute transverse myelitis" A. Kološa, A. Kovačević – kongresni sažetak objavljen u Liječničkom vjesniku, travanj 2018.

Govorim i pišem njemački i engleski jezik na C1 razini. Posjedujem njemačku jezičnu diplomu (DSD=Deutsches Sprachdiplom) izdanu od strane Goethe Instituta. Služim se španjolskim i portugalskim jezikom.